

Autovalidointisääntöjen toteutuminen kemian ja immunokemian automaattisella analyysilaitteistolla;

15 MÄÄRÄLLISESTI ENITEN TEHTYÄ TUTKIMUSTA PÄIJÄT-
HÄMEEN LABORATORIOPALVELUISSA

HEINILUOMA MARIKA

HELSINGIN YLIOPISTO - HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Lääketieteen laitos	
Tekijä – Författare – Author Marika Heiniluoma			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Autovalidointisääntöjen toteutuminen kemian ja immunokemian automaattisella analyysilaitteistolla; 15 määrällisesti eniten tehtyä tutkimusta Päijät-Hämeen laboratoriopalveluissa			
Oppiaine – Läroämne – Subject Filosofian lisensiaatti (lääketieteellinen), Sairaalakemistin koulutusohjelma			
Työn laji – Arbetets art – Level Lisensiaattityö	Aika – Datum – Month and year Maaliskuu 2019	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 106 s., 6 liitettä (15 s.)	
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Toiminnan tehostaminen ja kehittäminen ovat tärkeä osa laboratorion toimintaa nykypäivänä. Automatisoimalla mittaustulosten käsittelyä, saadaan vähennettyä tuloksille ja näytteille suoritettavia manuaalisia toimintoja. Tämä lyhentää näytteiden läpimenoaikoja sekä parantaa potilasturvallisuutta inhimillisten virheiden vähentyessä. Suurin osa laboratorion tuottamista tuloksista on viiterajoissa, jolloin tulokset voidaan vapauttaa automaattisesti tietojärjestelmässä, mikäli viitteitä näytteeseen tai mittausprosessiin liittyvistä laatuviirheistä ei ole. Tulosten automaattisen hyväksymisen eli autovalidoinnin myötä aikaa jää enemmän haasteellisten näytetapausten selvittämiseen ja poikkeamien tarkistamiseen.</p> <p>Tutkielman teoreettisessa osassa on käsitelty tällä hetkellä saatavilla olevia tieteellisiä julkaisuja autovalidoinnista. Autovalidoinnin kriteereissä on huomioitava mittaustuloksen laatuun vaikuttavat tekijät, kuten hyväksyntärajat, näytteen laatu, vertailu potilaan aiempiin tuloksiin, laite- ja menetelmäkohtaisiin asetukset sekä virhetilanteet. Hyväksyntärajat määritellään tutkimuskohtaisesti esim. analyttiseen mittausalueeseen ja kliinisiin päätöksentekorajoihin perustuen.</p> <p>Työn tavoitteena oli selvittää autovalidointiaste sekä autovalidointisääntöjen toteutuminen Päijät-Hämeen hyvinvointikuntayhtymän laboratoriopalveluiden kliinisen kemian laboratoriossa. Työssä tarkasteltiin 15 yleisintä Päijät-Hämeen laboratoriopalveluissa tehtävää kemian ja immunokemian tutkimusta. Tutkielmassa otettiin potilastulosotantoja sekä välitietojärjestelmästä, jossa tapahtuu tulosten autovalidointi, että laboratoriotietojärjestelmästä. Välitietojärjestelmän otantojen perusteella voitiin laskea autovalidointiasteet tutkimuksittain sekä luokitella syyt, jotka johtivat autovalidoinnin epäonnistumiseen eli tuloksen kiinnijäämiseen (käsin tehtävään tarkasteluun).</p> <p>Työssä esiintyvien tutkimusten autovalidointiasteet todettiin Päijät-Hämeen laboratoriopalveluiden käytössä olevilla autovalidoinnin kriteereillä korkeiksi. Tutkimuksista CRP, Kol-LDL, AFOS, Kol sekä Trigly ylittivät 99 % autovalidointiasteen. ALAT, TSH, Gluk, Kol-HDL sekä T4-V ylittivät puolestaan 98 % autovalidointiasteen. Yli 97 % autovalidointiaste toteutui seuraavilla tutkimuksilla: Krea, K, Na sekä Bil. Tutkimuksista selkeästi alhaisin autovalidointiaste oli TnT-tutkimuksella (92 %). Tnt-tutkimuksen kohdalla näytetuloksia jäi kiinni mittausalueen alituksesta johtuen (6 %). Tutkielmassa todettiin myös, että välitietojärjestelmän asetukset toimivat odotetusti.</p>			
<p>Avainsanat – Nyckelord – Keywords</p> <p>Autovalidointi, laboratorioautomaatio, välitietojärjestelmä, analyysilaitteisto, kemian tutkimus, immunokemian tutkimus</p>			

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Faculty of Medicine		Laitos – Institution – Department Department of Medicine	
Tekijä – Författare – Author Marika Heiniluoma			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Autoverification rules within chemistry and immunochemistry tests; the 15 most commonly analysed tests at Päijät-Häme Laboratory Services			
Oppiaine – Läroämne – Subject Licentiate of Philosophy (Medicine), Degree Programme for Hospital Chemist			
Työn laji – Arbetets art – Level Licentiate Thesis		Aika – Datum – Month and year March 2019	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 106 p., 6 appendices (15 p.)
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Efficiency and continuous improvement are important parts of laboratory work today. By increasing automation in sample and result handling, manual interventions can be more controlled and diminished. This shortens sample turnaround times and improves patient safety when the number of human based errors decrease. Most of the laboratory results are within the reference limits, whereby the results can be automatically verified and released (autoverified) in the information system if there are no indications of the quality defects in the sample or analysis process. Autoverification increases productivity and allows laboratory staff to focus on the results that require investigation and manual review.</p> <p>The theoretical part of the thesis considers the currently available scientific publications on autoverification. For the criteria of autoverification one must consider the factors that are affecting the quality of the result; such as the approval limits (based on e.g. analytical measuring range, reference values or clinical decision limits), sample quality, comparison with the previous patient results, device and method settings and error situations.</p> <p>The aim of the study was determinate the autoverification rates and estimate how the verification settings are working in routine. The focus of the thesis was on the 15 most commonly analyzed chemistry and immunochemistry tests at Päijät-Häme Laboratory Services. In the thesis, the data sampling was taken from both systems: the middleware, which involves the autoverification rules, and the laboratory information system. Based on the sampling data of the middleware, it was possible to calculate autoverification rates by tests, as well as to classify the reasons that led to the failure of autoverification (i.e. led to manual inspection of the sample and result).</p> <p>The autoverification rates were found to be high with the criteria used at Päijät-Häme Laboratory Services. The tests of CRP, LDL, ALP, Chol and TG exceeded 99% and ALT, TSH, Gluc, HDL and free T4 tests exceeded 98% autoverification rate. Over 97% rate was achieved with the following tests: Crea, Potassium, Sodium and Bil. The lowest level of autoverification rate occurred with TnT test (92 %) caused by the sample results below the lower limit of measurement (6 %). This thesis also found that the verification settings were working properly.</p> <p>Avainsanat – Nyckelord – Keywords Autoverification, laboratory automation, middleware, chemistry, immunochemistry, assay</p>			

Sisällys

1.	JOHDANTO.....	1
2.	AUTOVALIDOINTI.....	2
2.1.	Autovalidointi ja tietojärjestelmät.....	2
2.2.	Autovalidointi ja toiminnan tehokkuus	3
2.3.	Autovalidointi maailmalla	5
3.	AUTOVALIDOINTISÄÄNTÖJEN VALIDOINTI JA STANDARDIT.....	9
3.1.	Autovalidointisääntöjen validointi	10
3.2.	Autovalidointisääntöjen standardit.....	11
3.3.	Tulosten raportointia koskevat yksityiskohdat	12
4.	AUTOVALIDOINTIPROSESSI.....	13
4.1.	Autovalidoinnin kriteerit ja sääntöjen määrittely.....	14
4.1.1.	Hyväksyntärajat.....	17
4.1.1.1.	Mittausalue ja laajennettu mittausalue.....	18
4.1.1.2.	Viitearvot.....	19
4.1.2.	Näytteen laatu.....	21
4.1.2.1.	Hemolyysi	22
4.1.2.2.	Ikteria	24
4.1.2.3.	Lipemia	24
4.1.2.4.	Hemolyysin, ikterian ja lipemian mittausperiaatteet	26
4.1.3.	Deltatarkistus	28
4.1.4.	Laite- ja menetelmäkohtaiset asetukset ja virheet	31
4.1.5.	Kalibrointi- ja kontrollisäännöt.....	32
4.1.6.	Uusintatulokset ja automaattilaskenta	33
5.	TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	34
6.	TUTKIMUKSEN TAUSTAA.....	35
6.1.	Hälytysrajojen taustalaskuja ja viitearvot.....	35
6.2.	Kliinikkokysely.....	36
6.3.	Tutkimuksen eettisyys.....	37
7.	MATERIAALIT JA MENETELMÄT	38
7.1.	Käytetty laitteisto ja tietojärjestelmät	38
7.2.	Valitut tutkimukset ja otantojen perustat.....	38
7.3.	Potilastulosten haku eri järjestelmistä	41
7.3.1.	Otannat välitietojärjestelmästä	41
7.3.2.	Otannat potilastietojärjestelmästä.....	42
7.3.2.1.	Effican otantojen validiteetti.....	42

7.4.	Autovalidointisääntöjen asettaminen.....	42
7.4.1.	Validointialue, kriittinen alue sekä soittorajat.....	43
7.4.2.	Deltatarkistussäännöt	48
7.4.3.	Hemolyysiä, ikteriaa ja lipemiaa ilmaisevat indeksiluvut.....	49
7.4.4.	Muut näytteen laadulliset tekijät.....	50
7.4.5.	Näyteuusinnat.....	50
8.	TULOKSET.....	51
8.1.	Potilastulosotantojen validiteetti (cITm vs. Efficat).....	51
8.2.	Tulosten käsittely ja taulukointi - cITm	52
8.3.	Testikohtaiset tulokset	53
8.3.1.	Alaniiniaminotransferaasi, P -ALAT	54
8.3.2.	Alkalinen fosfataasi, P -AFOS.....	55
8.3.3.	Bilirubiini, P -Bil.....	57
8.3.4.	C-reaktiivinen proteiini, P -CRP	59
8.3.5.	Glukoosi, P -Gluk.....	61
8.3.6.	Kalium, P -K.....	62
8.3.7.	Kolesteroli, fP-Kol	64
8.3.8.	Kolesteroli , high density lipoproteiinit, fP-Kol-HDL	66
8.3.9.	Kolesteroli, Low density lipoproteiinit, fP-Kol-LDL	67
8.3.10.	Kreatiniini, P -Krea	69
8.3.11.	Natrium, P -Na	71
8.3.12.	Triglyseridit, fP-Trigly.....	73
8.3.13.	Troponiini T, P -TnT	74
8.3.14.	Tyreotropiini, P -TSH.....	76
8.3.15.	Tyroksiini, vapaa P -T4-V	78
8.4.	Autovalidointiaste tutkimuksittain	79
8.5.	Uusinnat	81
8.6.	Deltatarkistus.....	82
8.7.	Hemolyyttiset, ikteeriset ja lipeemiset näytteet.....	83
8.8.	Yhteenveto – kaikki tutkimukset.....	84
8.9.	Tutkimusten tulosten vaikutus laboratorion toimintaan	86
9.	POHDINTA	88
10.	YHTEENVETO.....	97
11.	KIITOKSET	98
12.	VIITTEET	99
13.	LIITTEET.....	1

Lyhenteet

AFOS	alkalinen fosfataasi
ALAT	alaniiniaminotrasferaasi
AMR	analyttinen mittausalue
ASAT	aspartaattiaminofransferaasi
AV	autovalidointi
B12-TC	aktiivinen transkobalamiiniin sitoutunut B12-vitamiini
Bil	bilirubiini
CE	laatumerkintä (Conformité Européenne, European Conformity)
CEA	karsinoembryonaalinen antigeeni
CK	kreatiniinikinaasi
CK-MB	kreatiinikinaasi, MB-alayksikkö
CRP	C-reaktiivinen proteiini
fE-folaat	kokoveren folaatti, punasoluista, paastotilassa
Gluk	glukoosi
GT	glutamyyli transferaasi
HbA1c	hemoglobiini A1c
HbOC	hemoglobiinipohjaiset hapenkantajamolekyylit
HELLP	hemolyysi johtuen kohonneista maksan entsyymitasoista ja matalista trombosyyttitasoista
HIL	hemolyysi, ikteria ja lipemia
ISE	ioniselektiivinen elektrodi
IT	tietotekniikka – informaatiotekniikka
K	kalium
Kol	kolesteroli
Kol-HDL	kolesteroli, high density lipoproteiinit
Kol-LDL	kolesteroli, low density lipoproteiinit
Krea	kreatiniini

KysC	kystatiini C
LD	laktaattidehydrogenaasi
LIS	laboratorion tietojärjestelmä
LMR	lineaarinen mittausalue
LOB	tutkimuksen nollaraja
LOD	toteamis- eli detektoraja
LOQ	kvantitaattoraja eli määrittäysraja kvantitatiivisella tuloksella
LR	lineaarinen alue
MR	Mittausalue eli menetelmän toiminta-alue
MW	välitietojärjestelmä
Na	natrium
NORIP	yhteispohjoismaalainen viitevälihanke
NSE	neuronispesifinen enolaasi
PCT	prokalsitoniini
proBNP	natriureettinen peptidi, B-tyypin B-terminaalinen propeptidi
QC	laitteiden ja/tai menetelmien laadunohjaus
RF	reumafaktori
STAT	kiireellinen näyte
T3-V	trijodityroniini, vapaa
T4-V	tyroksiini, vapaa
TAT	näytteiden läpimenoaika
TnI	troponiini I
TnT	troponiini T
Trigly	triglyseridit
TSH	tyreotropiini

1. JOHDANTO

Päijät-Hämeen hyvinvointikuntayhtymän laboratoriopalveluiden kliinisen kemian laboratorion kemian ja immunokemian analyysilaitteistot uusittiin 01-11/2016. Analyysilaitteiston hankinta tehtiin virallisen hankintaprosessin kautta ja hankintapäätös julkistettiin 09/2015. Kemian ja immunokemian analyytit siirrettiin vanhalta laitteistolta uudelle, verifioidulle laitteistolle vaiheittain 09-11/2016. Analyysilaitteiston kokoonpanoon kuuluu useampia kemian ja immunokemian yksiköitä, jotka on yhdistetty esikäsittelyautomaatioon (rataratkaisu). Lisäksi laitteisto on yhdistetty välitietojärjestelmän kautta laboratoriotietojärjestelmään, joka on osa potilastietojärjestelmää.

Analyysilaitteiston verifiointi sisälsi useiden eri tutkimusten menetelmäverifioinnin. Jokaiselle tutkimukselle määritettiin hyväksyntäraajat sekä tutkimuskohtaiset autovalidointisäännöt, joiden perusteella tulokset voitiin vapauttaa laboratoriotietojärjestelmään. Autovalidointisääntöjen luonnissa huomioitiin mm. analyytin mittausalue, menetelmän häiritsevät tekijät (erityisesti hemolyysi, ikteria ja lipemia), laitevirheet sekä mittausvirheet.

Tässä työssä arvioitiin käyttöön otettujen autovalidointisääntöjen toimivuutta tarkastelemalla ensisijaisesti laitteistoa ohjaavan välitietojärjestelmän potilastulosotantoja. Myös laboratoriotietojärjestelmän otannat huomioitiin, jotta voitiin todentaa välitietojärjestelmän otannat edustaviksi ja voitiin varmistua, että hakutoiminnot olivat toimineet odotetusti. Automaattisen autovalidoinnin ulkopuolelle jäävien näytteiden tulokset ja historiatiedot tarkastettiin välitietojärjestelmästä yksityiskohtaisesti. Näin voitiin selvittää tarkka syy näytteen jäämiselle kiinni.

Työ oli laboratoriolähtöinen ja palvelee näin laboratorion toimintaa. Työn uskotaan toimivan hyvänä vertailumateriaalina autovalidointia hyödyntäville kliinisille laboratorioille, mitkä käyttävät automaattisia analysointilaitteita. Jokaisen laboratorion tulee kuitenkin arvioida laitteiden toiminnalliset ominaisuudet sekä autovalidointisääntöjen toteutuminen omassa laboratoriossaan.

Vastaavanlaisia tutkimuksia on löydettävissä julkaistuna tietona vain muutamia. Maailmalla vain muutamassa työssä tuli esille autovalidoinnin hyväksyntäprosentteja tai ylipäättään toimivuutta niin, että mahdolliset virhetilanteet ja syyt autovalidoinnin hylkäykseen yksittäisten näytteiden kohdalla oli tarkasteltu.

2. AUTOVALIDOINTI

Autovalidointi (AV, autoverification) tarkoittaa toimintaa, jossa analysaattorilla saadut potilastulokset hyväksytään ja vapautetaan automaattisesti laboratoriotietojärjestelmään (LIS) ja/tai potilastietojärjestelmään. Autovalidointiin liittyviä sääntöjä voidaan asettaa itse laitteelle, laitteistoa ohjaavalle välitietojärjestelmälle, LIS:iin tai potilastietojärjestelmään. Laitteille tai eri järjestelmille asetettavat säännöt perustuvat kriteereihin, joiden avulla turvataan tulosten vapautuminen asetettujen sääntöjen perusteella ja siirtyminen tietojärjestelmissä automaattisesti eteenpäin. Mikäli kriteerien mukaisesti asetetut säännöt eivät täyty, tulosta ei tule hyväksyä automaattisesti. Tällöin tuloksen luotettavuus tulee arvioida ja näyte tarkistaa sekä mahdollisesti jatkokäsitellä manuaalisesti. Autovalidoinnin käyttö on lisääntynyt laboratoriossa kiihtyvällä tahdilla, kun käyttöön ovat tulleet automaattisemmat analyysilaitteistot ja niitä ohjaavat ohjelmat. (Duca 2002; Crolla 2003; Guidi 2009; Lehman 2009; Ovens 2012)

Autovalidointi nimikettä käytetään suomenkielessä vakiintuneemmin kuin autoverifiointia, vaikka englanninkielen suora suomennos onkin verifiointi. Tässä työssä käytetään nimikettä autovalidointi laboratorion käyttökielen mukaisesti.

2.1. Autovalidointi ja tietojärjestelmät

Laitevalmistajat tarjoavat ja ylläpitävät välitietojärjestelmiä, jotka ohjaavat useiden erilaisten analyysilaitteiden sekä esikäsittelyautomaation toimintaa. Analyysilaitteet ovat ensisijaisesti laitevalmistajan omia, mutta myös muiden valmistajien laitteiden liittäminen samaan välitietojärjestelmään palvelee nykypäivän laboratorioden toimintaa. Välitietojärjestelmät ovat laitevalmistajakohtaisia ja osa laboratorion normaalia hankintaprosessia. Hankintapyynnöissä tähdätään kokonaisuuksien hankintaan yksittäisten laitteiden tai testien sijaan. Näytteitä koskevat pyynnot sekä saadut tulokset vapautussääntöineen menevät välitietojärjestelmän kautta, mikäli laitteen ja LIS:n väliin ei haluta suoraa liitäntää. (Bowen 2011; Plebani 2010; Lehman 2009)

American Association for Clinical Chemistry:n (AACC) tekemän tutkimuksen mukaan vuonna 2009 yli 60 % laboratorioden käytti LIS:iä autovalidoinnin tekoon ja hieman yli 30 % välitietojärjestelmää. Laitevalmistajien asiantuntijoiden mukaan muutosta on

tapahtunut niin, että yhä enemmän autovalidoinnin sääntöjä on asetettu välitietojärjestelmään LIS:n sijaan. Käyttäjän kannalta välitietojärjestelmät on kehitetty yhä enemmän niin, että autovalidointitoiminnot ovat suhteellisen helposti asetettavissa ja hallittavissa. Myös jäljitettävyyks on yhä paremmin huomioitu kokonaisratkaisuihin. Sääntöjen laatiminen, tarkistaminen sekä muuttaminen onkin nykypäivänä monesti yksinkertaisempaa välitietojärjestelmässä kuin LIS:ssä. Välitietojärjestelmät on useimmiten optimoitu tietyn valmistajan laitteistolle, mutta mihin voidaan liittää myös muiden valmistajien laitteita erillisiin validointeihin perustuen. Laitevalmistajien kova kilpailu sekä laboratorioden hankinnat kokonaisvaltaisiin ratkaisuihin ehdollistavat laitevalmistajat tarjoamaan kehittyneempiä vaihtoehtoja myös tietojärjestelmien puolelta. *(Person 2011; Krasowski 2014a; Roche 2015)*

Autovalidointiin liittyvät laskennalliset toiminnot voivat tapahtua välitietojärjestelmässä, LIS:ssä tai potilastietojärjestelmässä. Laskennalliset toiminnot voivat olla monimutkaisia ehtolausekkeita, joiden toiminta määritetyllä tavalla tulee todentaa tiedonsiirtojen validoinnissa/verifiointissa. Tietojärjestelmän automaattisesti muodostamat uusintapyynnöt ja lisäpyynnöt on mahdollista liittää autovalidointiin. Uusintapyynnöt perustuvat esimerkiksi virheilmoituksiin tai hälytysrajojen ylittäviin tuloksiin ja lisäpyynnöt tutkimusten välisiin ehtolausekkeisiin. Lisätestauksiin voidaan käyttää samaa tai eri menetelmää tarpeen mukaisesti. Myös automaattisten laimennosten pyynnöt voidaan asettaa suoraan tietojärjestelmään. *(Guidi 2009; Vermeer 2005)*

Tietojärjestelmän fyysisten palvelinten ja/tai virtuaalipalvelinten kahdentaminen ja toiminnan varmentaminen ongelmatilanteissa on huomioitava kokonaisvaltaisissa tietojärjestelmäratkaisuihin. Palvelin, jolle autovalidointisäännöt on luotu, tulisi voida kahdentaa ja olemassa oleva tieto tulee varmuuskopioida säännöllisin välein. Lisäksi laitevalmistajan, laboratorion ja IT-osaston (informaatiotekniikka) osalta tulisi määritellä vastuut tietoteknisten ratkaisujen osalta niin, että rajapinnat ja ongelmatilanteiden vastuualueet on selkeästi määritelty. *(Person 2011; Krasowski 2014a)*

2.2.Autovalidointi ja toiminnan tehokkuus

Taloudellisen tilanteen ollessa haastava kansallisesti, myös terveydenhuollon on ollut tarvetta tehostaa toimintaansa. Samalla toimintojen tarkistaminen ja kehittäminen ovat tulleet yhä tärkeämmiksi osioiksi laboratorion rutiinitoimintaa. Mietittäessä

automatisoidun analytiikan kokonaisratkaisuja, tulee huomioida mm. henkilöstön resursointi (henkilötyömäärä suhteessa työpisteen toimintaan), huoltoon liittyvät vaatimusten kasvut (korkeampi automaatioaste vaatii spesifisemmät huollot ja huoltojen dokumentoinnin) sekä näytteiden läpimenoaikojen lyhentäminen (lyhyet vasteajat näytteenottopyynnöstä tulosten vastaamiseen). Autovalidointi on suhteellisen uusi ”tulokas” laboratorion toiminnan kehittämisessä Euroopan ja maailman laajuisesti. Erityisesti pohjoismaissa autovalidointia on hyödynnetty jo vuosia, mutta julkaistua tietoa autovalidointiasteista tai käytössä olevista autovalidointisäännöistä on hyvin rajallisesti saatavilla. Tiedon automaattinen kulku eri tietojärjestelmissä sekä rajapinnoissa luo omat uudenlaiset vaatimuksensa laboratorion toimintaan. (Genzen 2018; Southwick 2005; Pearlman 2002)

Kliinisen laboratoriotoiminnan kehittämiseen liittyvien tutkimusten mukaan nykypäivänä eniten aikaa vievät tulosten manuaalinen hyväksyntä, näytetietojen tai muiden puuttuvien tietojen etsiminen, näytteiden uusinta- ja lisäanalyysit, mahdolliset manuaaliset laimennokset sekä näytteiden erillinen jaottelu esimerkiksi näytteen kiireellisyys mukaisesti. Kuitenkin suurin osa laboratoriossa tehtävistä näytteistä voi mennä laitteelle analysoitavaksi joustavasti näytteiden saapumisjärjestyksen mukaisesti. Enemmistö vastattavista tuloksista on ns. viiterajoissa (ilman mahdolliseen näytteen laatuun tai mittaus-/laittevirheeseen viittaavaa hälytystä), jolloin tuloksen tarkistamiseen tai hyväksyntään ei ole erityistä tarvetta, vaan tulokset voivat vapautua automaattisesti. Tietyissä yksittäisissä tapauksissa kuten lausuntotarpeissa tai kaksoishyväksyntäsäännöissä (tulos vaatii kahden ihmisen tarkistuksen ja kuittauksen) pitää autovalidointi arvioida aina tapaus- ja tutkimuskohtaisesti, vaikka saatu tulos olisikin viiterajoissa. Selkeät toimintatavat, yksiselitteiset ohjeistukset sekä työresurssin oikea mitoitus parantavat laboratorion toimintaa ja henkilöstön työviihtyvyyttä. (Krasowski 2014a; Genzen 2018)

Parhaimmillaan autovalidointi on joustava ja toistettava toiminto, joka parantaa potilasturvallisuutta. Se mahdollistaa paremman toiminnallisen tehokkuuden, virheiden minimoinnin sekä kustannustehokkuuden. Autovalidointi tapahtuu aina systemaattisesti samalla tavalla; ennalta määritettyjen kriteerien perusteella asetettujen sääntöjen mukaisesti. Autovalidointi nopeuttaa näytteiden läpimenoaikoja, jolloin tulokset vapautuvat klinikkokäytettäväksi nopeammin. Lisäksi läpimenoajat vakioituvat ja tuloksia voidaan odottaa valmistuvaksi ennalta määritetyllä aikavälillä. Kunhan autovalidoinnin kriteerit on luotu, niiden mukaiset säännöt asetettu sekä hyväksytysti tarkistettu, vapautuu laboratorion resursseja muihin tehtäviin. Kliinisissä laboratorioissa käsitellään päivittäin tuhansia tai jopa kymmeniä tuhansia näytteitä. Painetta on tuottaa

tuloksia yhä nopeammin, laadukkaammin sekä korkeammalla automaatioasteella. Autovalidoinnin kautta tulisi mennä vähintään 80 % laboratorion tuloksista toiminnan tehokkuuden varmistamiseksi. (Plebani 2010; Torke 2005; Genzen 2018; Person 2011; Lehman 2009)

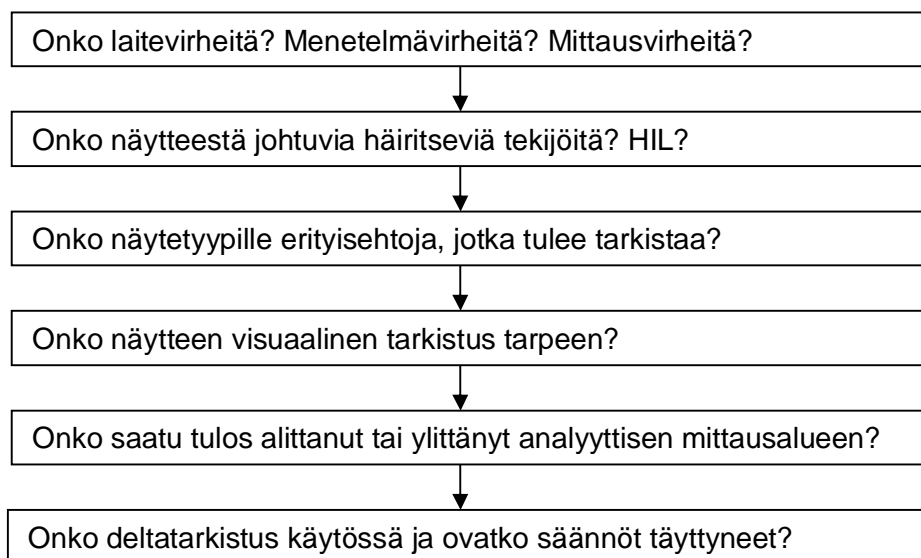
2.3. Autovalidointi maailmalla

Iowan yliopistollisen sairaalan (UIHC, University of Iowa Hospital Clinics) ja Michiganin Yliopistollisen sairaalan (University of Michigan, Department of Pathology) tekemässä tutkimuksessa tutkittiin autovalidoinnin hyödyllisyyttä automatisoiduissa prosesseissa. Tutkimuksen mukaan autovalidoinnin aste oli noussut merkittävästi viimeisimmän vuosikymmenen aikana (julkaistu 2014). UIHC:n sairaalassa tehtiin arviolta 4 miljoonaa laskutettavaa tutkimusta vuodessa. UIHC otti käyttöön vuonna 2013 Roche'n 8000-sarjan analysaattoreita, **cobas® 8000 modular analyzer series**. Laboratorioon asennettiin kaksi **cobas c 702** -yksikköä, kolme **cobas c 502** -yksikköä sekä viisi **cobas e 602** -yksikköä. Laitteistolle otettiin käyttöön 131 eri Roche'n testiä sekä 14 muun valmistajan testiä, mitkä validoitiin analysaattoreille. Suurin osa autovalidointisäännöistä oli asetettu välitietojärjestelmään, joka toimii LIS:n ja laitteiden välillä. Muutamia yksittäisiä autovalidointisääntöjä oli asetettu myös LIS:iin. Autovalidointisäännöt oli laadittu yhteistyössä valmistajan sekä laboratorion vastuuhenkilöiden kanssa. Mahdollisiin rajatapauksiin pyydettiin klinisen lääkärin kannanotto ja kaikkien sääntöjen lopullinen hyväksyntä tehtiin yhteistyössä lääketieteellisen johtajan kanssa. (Krasowski 2014a)

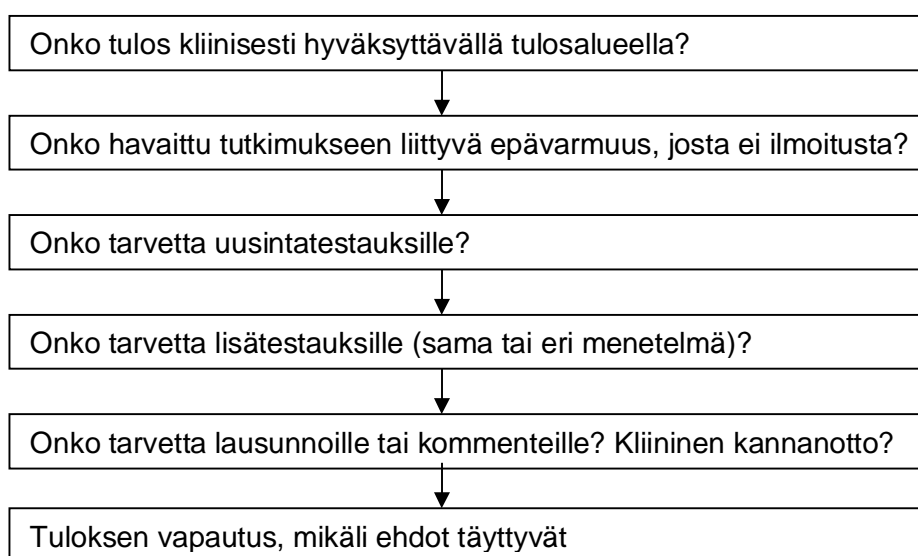
Tutkimuksen tarkoituksena oli laatia autovalidointisäännöt mahdollisimman monille kemian analyysiin tuleville näytteille. Poikkeuksena olivat yksittäiset erikoisnäytteet tai näytteet, jotka tulivat erikoisputkissa ja vaativat näin manuaalista tarkastelua tai käsittelyä. Laaditut autovalidointisäännöt noudattivat Clinical and Laboratory Standards Instituten (CLSI) ohjeistusta AUTO10-A. (Krasowski 2014a)

Autovalidointisääntöjä laadittaessa otettiin huomioon analyttien normaalit mitta-alueet, analysaattoreiden tyypillisesti antamat virheilmoitukset (mm. liian vähäiset näytemäärät, pipetointivirheet, ilmakuplat näytteessä tai letkustoissa, hyytymät tai muut tukokset), näytteiden häiriötekijät kuten hemolyysi, ikteria ja lipemia eli HIL, deltatarkistus eli vertaus potilaan edelliseen tulokseen, automaattilaskennat sekä mahdolliset uusinta-analysoinnit tai laimennokset.

Tutkimuksessa käytetty autovalidointisääntöjen laadintaan liittyvä kysymyksenasettelu on esitetty kuvissa 1 ja 2. (Krasowski 2014a)



Kuva 1. Autovalidointisääntöjen (ensivaihe) liittyvät kysymykset. (Mukailtu: Krasowski 2014a)



Kuva 2. Autovalidointisääntöihin (toinen vaihe) liittyvät kysymykset; tuloksen lisätarkastelu ja näytteen jatkokäsittely. (Mukailtu: Krasowski 2014a)

Tutkimuksen mukaan autovalidoinnin osuus oli noussut laboratoriossa merkittävästi viime vuosien aikana. Autovalidointiaste oli vuonna 2000 noin 40 %. Vuonna 2007 vastaava luku oli 95 % ja vuonna 2010 luku oli jo 99,0 %. Vuonna 2013 saavutettiin 99,5 % autovalidointiaste. Merkittävin autovalidointiasteen nousu oli pystytty

saavuttamaan suurivolyymisten testien kohdalla. Laboratoriossa oli luotu ns. metaboliapaneeleita, joihin kuului metabolisia perustutkimuksia kuten natrium-, kalium-, kloridi-, hiilidioksidi-, kreatiniini-, urea-, kalsium sekä glukoositutkimukset. Edellä mainittujen tutkimusten autovalidointiaste oli kasvanut merkittävästi 99,6 %:iin ja albumiinin autovalidointiaste oli noussut jopa 99,8 %:iin. Alhaisia autovalidointiasteita todettiin joidenkin lääkeainetutkimusten kohdalla kuten litiumilla 91,6 % ja vankomysiinillä 98,2 %. Suuresta näytemäärästä vain yksittäiset näytepoikkeamat jouduttiin jatkokäsittelymään manuaalisesti, kun tutkimusten autovalidointisäännöt oli asetettu onnistuneesti. Tutkimuksen johtopäätöksenä autovalidointia pidettiin erittäin suositeltavana toimintona kliinisen kemian laboratorioissa. (*Krasowski 2014a*)

Torken ja kumppanien tutkimuksessa (Chicago, IL, USA) autovalidointi otettiin käyttöön sairaalan kliinisen kemian laboratorioon. Laboratoriossa tehtiin yli 150 eri testiä kemian, toksikologian, lääkeanalytiikan, endokrinologian, virtsan analytiikan sekä verikaasujen osioissa. Laboratoriossa oli korkea laitteiston automaatioaste, esikäsittelylaitteisto mukaan lukien, mutta autovalidointia ei ollut juurikaan käytössä. Vuonna 2003 laboratorio raportoi käsitelleensä yli 1,3 milj. näytettä ja yli 6 milj. vastattua tulosta. Autovalidoinnin käyttöönotto vaati lisähenkilöitä suunnittelu- ja validointivaiheessa. Kuitenkin noin puoli vuotta käyttöönottoa myöhemmin 40 % henkilöstöstä voitiin kohdentaa muihin toimiin. Autovalidoinnin katsottiin tuovan huomattavasti tehokkuutta toimintaan. Näytteiden käsittely tehostui ja näytteiden läpimenoaika (TAT) lyheni. Kemian tutkimusten TAT lyheni 36 minuuttia (151 minuutista 115 minuuttiin) ja virtsa-analytiikassa TAT lyheni 27 minuuttia (138 minuutista 111 minuuttiin). Vastaavat ajat päivystysnäytteille / kiireellisille näytteille (STAT) olivat kemian tutkimuksissa 10 minuuttia lyhemmät (48 minuutista 38 minuuttiin) ja virtsa-analytiikassa 8 min lyhemmät (47 minuutista 39 minuuttiin). Laskennallinen TAT:n lyhentyminen oli 22 % kaikki edellä mainitut osa-alueet huomioiden. Laboratorion vuosittainen tutkimusmäärä nousi 4 %:a ja erityisesti osastojen pyytämien STAT-näytteiden osuus kaikista näytteistä kasvoi 16 % verrattuna vastaaviin ajanjaksoihin edellisenä vuotena, minkä katsottiin olevan lyhyemmän läpimenoajan ansiota (kapasiteetin optimaalisempi käyttö ja palvelun parantuminen). (*Torke 2005*)

Mu-Chin Shih kumppaneineen teki laajan tutkimuksen autovalidointisääntöjen luomisesta ja käyttöönotosta yhteistyössä useamman aasialaisen yliopistollisen sairaalalaboratorion (Taiwan, Taipei, Kiinan lääketieteellinen yliopistosairaala sekä Aasian yliopistollinen sairaala) kanssa. Heidän tutkimuksessaan autovalidointisäännöt oli laadittu CLSI AUTO10-A:n mukaisesti, laajaa potilasaineistoa hyödyntäen. The

American College of Pathologists:n (CAP) julkaisemaa tarkistuslistaa hyödynnettiin myös. (Mu-Chin 2011)

Tutkimuksessa kerättiin vuonna 2008 569 001 testitulosta. Kerätystä potilasaineistosta tarkistettiin tulosten jakautuminen sekä laskettiin hyväksyntärajat. Hyväksyntärajojen määrittelyssä käytettiin 2 % ja 98 % sääntöjä. Tämä tarkoitti sitä, että 2 % matalista ja 2 % korkeista tuloksista jätettiin alueen ulkopuolelle. Esimerkiksi glukoosin kohdalla tarkasteltiin 14 239 potilastulosta. Tuloksista 2 - 98 % alueelle saatiin glukoosipitoisuuksien alue 3,6 – 20,5 mmol/l. Vastaavasti laitteelle määritetty tutkimuskohtainen analyttinen mittausalue oli 0,2 - 33,3 mmol/l. Tutkimuksessa mainittiin, että aluksi asetettiin kaikille tutkimuksille potilastulosotantaan perustuen 2 % ja 98 % säännöt analyttinen mittausalue huomioiden, mikä noudatti valmistajan ilmoittamia menetelmäkohtaisia mittausaluetietoja. Tutkimuksen mukaan tuloksien ja kokemusten karttuessa tarkistetaan uudestaan rajat ja mietitään, ovatko 2 % ja 98 % säännöt käytäntöä tukevat vai tulisiko niitä muuttaa tutkimuskohtaisesti. Autovalidoinnin suunnittelussa hyödynnettiin myös aikaisempien potilastulosten tarkastusta eli deltatarkistusta. Tutkimuksessa analysoitiin vanhoja tuloksia ja määritettiin kliinisesti merkitsevä muutos potilaan edelliseen tulokseen. Kysymyksen asettelussa yritettiin huomioida, millainen muutos on kliinisesti merkitsevää ja patologista. Deltatarkistuksen parametrit asetettiin tutkimuskohtaisesti niin, että kullekin tutkimukselle asetettiin yksi tietyn prosentin suuruinen sallittu poikkeama. Poikkeamien arvot vaihtelivat 5 % ja 200 % välillä, tutkimuksesta riippuen. Esimerkiksi natriumille sallittu muutos oli 5 %, kloridionille 50 %, kaliumille 20 %, B12-vitamiinille 50 %, vapaalle trijodityroniinille 50 % sekä vapaalle tyrokseenille 50 %. Kliinisen merkitsevyyden perustella esimerkiksi Troponiini I-tutkimukselle asetettiin tiukemmat säännöt kuin mitä laskennallisesti olisi saatu. Joillekin tutkimuksille deltatarkistamisen rajoja ei pystytty määrittämään. Hyväksyntäsäännöt asetettiin välitietojärjestelmään. Autovalidoinnin testauksessa otettiin huomioon tuloksiin liittyvät laitevirheet, joita pyrittiin luomaan testausvaiheessa välitietojärjestelmään eri tavoin. Testaukset tehtiin vaihteittain, jotta saatiin tarkistettua yksittäisten asetusten toimivuus. (Mu-Chin 2011)

Mu-Chinin tutkimuksessa saavutettiin 95 %:n autovalidointiaste. Luku on korkea ja sen mahdollisti hyväksyntärajojen määrittelyssä käytetty laaja potilasaineisto (taustatiedot ja laskennalliset arvot). Erityisen tyytyväisiä tutkimuksen tekijät olivat systeemin virheraportointiin: laite-, näyte-, järjestelmä- ja siirtovirheet sekä asetettujen raja-arvojen ylitykset jäivät odotetusti kiinni. Kiinnijääneitä näytteitä uskottiin olevan jopa enemmän, kuin mitä manuaalisella tarkistuksella olisi vastaavasti havaittu. Tämä puolsi

yhdenmukaisten ja automatisoitujen autovalidointisääntöjen käyttöä laboratoriossa. (*Mu-Chin 2011*)

Espanjassa tehdyssä tutkimuksessa haluttiin selvittää autovalidoinnin käyttö ja autovalidointiaste kattavasti Espanjan eri sairaalalaboratorioissa. Kyselylomakkeet lähetettiin laboratorioille, jotka olivat mukana ulkoisissa laadunarviointikierroksissa (järjestäjä Spanish Society of Clinical Biochemistry and Molecular Pathology). Kyselyyn otettiin mukaan seitsemän (7) yleistä analyyttiä; glukoosi, kolesterol, triglyseridit, kreatiniini, kalium, kalsium ja alaniiniaminotrasferaasi. Kyselylomakkeella saatiin vastauksia 85 laboratoriosta. Lähes kaikki laboratoriot ilmoittivat käyttävänsä tulosten hyväksynnän kriteereinä seuraavia tekijöitä: sisäinen kontrolli, laitteen virheilmoitukset, näytteen häiritsevät tekijät, vertailuarvoihin perustuvat raja-arvot sekä kliiniset taustatiedot. Tutkimuksen mukaan laboratorioista 64 % käytti autovalidointia ja niistä 24 % hyödynsi deltatarkistusta. Autovalidoinnin ja deltatarkistuksen prosentuaaliset osuudet olivat suhteellisen pienet, vaikka hyväksyntäkriteerit oli useammassa laboratoriossa luotu ja joltain osin dokumentoitu, mutta niiden käyttöönotto oli viivästynyt. (*Gomaz-Rioja 2013*)

3. AUTOVALIDOINTISÄÄNTÖJEN VALIDOINTI JA STANDARDIT

Autovalidointiprosessissa tulokset vapautetaan automaattisesti. Tuloksen vapautumisen ehtona on, että tulos täyttää sille asetetut ennakkokriteerit ja kriteerien mukaan laaditut säännöt. Kaikki autovalidoinnissa käytettävät kriteerit ja laitteille asetetut hyväksyntärajat tulee dokumentoida yksiselitteisesti. Olemassa oleva toiminta tulee tarkistaa (auditointi / uudelleenvalidointi) säännöllisesti, jonka avulla voidaan todentaa autovalidoinnin toimivuus määritetyllä tavalla ja sääntöjen pysyminen oikeina. (*Neeley 2006; Krasowski 2014a; Bowen 2011; Plebani 2010*)

3.1. Autovalidointisääntöjen validointi

Tietotekniset ratkaisut on huomioitu vasta viimeisimpinä vuosina standardeissa ja LIS:ien / potilastietojärjestelmien validoinnissa (Neeley 2006).

AUTO10-A autovalidointiohjeistuksen kulmakivet ovat tapausten esitestaukset, testaukset käyttäen oikeita potilasnäytteitä sekä kaikkien validointivaiheiden tarkka dokumentointi. Lisäksi validointiin tulisi sisällyttää haastavia näytematriiseja, kuten hemolyyttisiä, ikteerisiä, sekä lipeemisiä näytteitä. Validointiin tulisi lisätä myös näytteitä, joita joudutaan laimentamaan; erityisesti laitteen suorittamat automaattiset laimennokset tulee testata asianmukaisesti. Autovalidoinnin verifiointissa/validoinnissa tulisi testata hyväksyntärajojen ylittäviä ja alittavia tuloksia. Myös deltatarkistuksen tulisi olla osa validointia. Lopullisten sääntöjen asetukset on dokumentoitava ja oltava myöhemmin jäljitettävissä. Kun hyväksyntäsäännöt on määritelty ja asetettu laitteelle, laite tekee vertailun ja hyväksynnän systemaattisesti samalla tavalla. Voidaankin sanoa, että tulosten käsittely on automatisoidusti standardoitua. Kun autovalidoinnit otetaan rutiinikäyttöön, tulee varmentua, että perehdytykset on tehty asianmukaisesti ja perehdytysten dokumentointi on kuittauksineen kunnossa. Olemassa olevaa autovalidointia tulee tarkastaa tai auditoida säännöllisesti. Tulosten ja sääntöjen oikeellisuuden tarkistus tulee tehdä säännöllisin välein, jotta voidaan varmentua, että annetut säännöt ovat säilyneet muuttumattomina ja tulosten hyväksyntään ei ole tullut virheitä tai hallitsemattomia muutoksia. Toiminnallisesti autovalidointi vaatii dokumentoinnin lisäksi säännöllistä tilastoraporttien seurantaan esimerkiksi tutkimuskohtaisesta autovalidointiasteesta (suurempi muutos autovalidointiasteessa lyhyellä aikavälillä indikoi sääntöjen hallitsemattomasta muuttumisesta). Ohjelman itsessään tai erillisen yhteensopivan ohjelman tulisi tuottaa raportteja tuloksista ja säännöistä vaivattomasti. Raporttien seuranta onkin yksi keino löytää ja jäljittää ei-toivotut muutokset järjestelmissä. (Duca 2002; Wayne 2006; CLSI 2006; Westgard 2016; Sediq 2014)

Autovalidointisääntöjen hyväksyntä tulee tehdä virallisesti. Erityisesti niiden käyttöönotossa rutiiniin tulee lopullinen hyväksyntä tulla taholta, joka vastaa laboratorion toiminnasta. Mahdollisten virheellisten tulosten läpimenon seuraukset tulee olla tiedostettuina, sillä niillä saattaa olla suora vaikutus potilaan hoitoon. (Wayne 2006; Rao 2002; Deetz 2012; CLSI 2006)

3.2. Autovalidointisääntöjen standardit

Autovalidoinnissa tulokset vapautetaan automaattisesti analysaattorilta tai sitä ohjaavalta välitietojärjestelmältä potilastietojärjestelmään, jossa on olemassa tutkimus- ja/tai näytekohtainen pyyntö. Tutkimus- ja/tai näytekohtaisen pyynnön tulee täyttää standardin mukaiset vaatimukset eli pyynnön sisällössä tulee esiintyä standardin edellyttämät tiedot. Autovalidoituva tulos täydentää pyyntökohtaisen ”paketin” mm. seuraavin osin; tulos yksiselitteisesti, mittaumenettely (jos sovellettavissa), tuloksen tulkinta (silloin, kun se on tarkoituksenmukaista), vastauksen pvm sekä muut kommentit. Lisäksi vastauksen sisällössä tulisi ilmetä viitevälit sekä kliiniset päätöksentekorajat (jos sovellettavissa). (Suomen standardisoimisliitto 2013; Labquality 2014).

Suomen Standardisoimisliitto SFS:n standardissa SFS-EN ISO 15189:2012 (vahvistettu 11.02.2013, suomenkielinen käännös 09.12.2013) on käsitelty autovalidointia seuraavasti:

- Määritetään ja hyväksytään autovalidointisäännöt, joiden mukaan automaattiset tarkistukset tehdään. Sääntöihin liittyvät ohjeet tulee olla henkilökunnan saatavilla ja määritellyt säännöt tulee olla ymmärretty.
- Säännöt validoidaan toimivuuden varmistamiseksi ennen käyttöönottoa. Säännöt verifioidaan, jos järjestelmään tehdään sääntöjen kelpoisuuteen vaikuttavia muutoksia. Validointia ja verifiointia koskevat vaatimukset ja/tai suositukset tulee huomioida, mistä mainittakoon prosessin kuvaus, kattava dokumentointi, testauksen laajuus sekä suorituskyvyn arviointi. Suorituskyvyn tulee vastaa odotettua suorituskyyä.
- Sellaisten näytteiden häiriötekijöiden tunnistus ja huomiointi, jotka voivat muuttaa tutkimustuloksia kuten hemolyttisyys, ikteerisyys sekä lipeemisyys.
- Laitteiden varoitus- ja hälytysviestien yhdistäminen tulosten tarkistus- ja raportointisääntöihin, mikäli niillä vaikutusta tulosten oikeellisuuteen.
- Autovalidoituvat tulokset ovat yksiselitteisiä ja sisältävät päivämäärän sekä kellonajan.
- Toiminnot autovalidoinnin nopeaan keskeyttämiseen.

(Suomen standardisoimisliitto 2013; FINAS 2012)

3.3. Tulosten raportointia koskevat yksityiskohdat

Suomen Standardoimisliitto SFS:n standardissa SFS-EN ISO 15189:2012 (vahvistettu 11.02.2013, suomenkielinen käännös 09.12.2013) on käsitelty tulosten raportointia koskevia yleisiä asioita sekä vastauksessa ilmoitettavia tietoja. Standardin mukaan jokaisen tutkimuksen tulokset on raportoitava yksiselitteisesti, tarkasti sekä tutkimusmenettelyä koskevien erityisohjeiden mukaisesti. Lisäksi laboratorion on määritettävä vastauksen muoto ja käytettävä tietoväline (paperi / sähköinen) sekä tapa, jolla vastaus toimitetaan laboratorion eteenpäin. Vastausten on sisällettävä tarpeelliset tiedot tutkimustulosten yksiselitteiseen tulkitsemiseen.

Standardin mukaan laboratorion on varmistettava, että seuraavat osiot sisältyvät vastaukseen:

- Näytteen laatua koskevat kommentit, mikäli heikko laatu voisi vaarantaa tulosten luotettavuuden tai näytteen laatu on tutkimukseen sopimaton. Vastauksessa tulisi olla hyväksymis-/hylkäyskriteerit.
- Tuloksen tulkintaan liittyvät kommentit (jos sovellettavissa).
- Tutkimuspyynnön tekijälle on välitettävä lopullinen laboratoriovastaus, jos tulokset on annettu alustavina vastauksina.
- Kriittiset tulokset (jos sovellettavissa). Toimintatavat tutkimustuloksen asettuessa hälytys- tai kriittiselle alueelle tulee olla selvennetty. Poikkeamasta ilmoitetaan valtuutetulle terveydenhuollon ammattilaiselle. Tehdyt toimenpiteet tallennetaan; päivämäärä, aika, välitetyt tutkimustulokset sekä henkilön tiedot, kenelle ilmoitus tehtiin.
- Tulosten tulee olla selkeästi luettavissa ja niistä on raportoitu henkilöille, joilla on oikeus vastaanottaa ja hyödyntää tietoa. Laboratorion tulee varmentua, että luovutetut tulokset tulevat vain valtuutettujen vastaanottajien haltuun. Suullisesti annetusta tuloksesta on laadittava myös kirjallinen tallennettu vastaus.
- Alkuperäisen vastauksen muutoksesta ohjeistus, joka takaa muutoksen jäljitettävyyden. Lisäyksistä tai muutoksista on ylläpidettävä tallenteita, mikäli järjestelmä ei voi niitä säilyttää.

(Suomen standardisoimisliitto 2013)

4. AUTOVALIDOINTIPROSESSI

Autovalidoinnin prosessia suunniteltaessa on huomioitavia mm. seuraavia kokonaisuuksia (mukailtu lähteistä: *Bowen 2011; Person 2011; Crolla 2003; Krasowski 2014a; CAP 2007; CLSI 2006*):

- Arvioidaan laitteiston ja menetelmän soveltuvuus tulosten autovalidointiin; miten analyysilaitteisto ja sitä ohjaava välitietojärjestelmä sekä laboratoriotietojärjestelmä soveltuvat autovalidointiin ja mihin järjestelmään erilliset autovalidointisäännöt tulisi asettaa. Laitteiston ollessa uusi, tulee varmentaa, että perehtyminen laitteistoon on tehty ja laitteistoa ohjaavat tietojärjestelmät ovat tulleet tutuiksi niitä käyttävälle henkilökunnalle. Mikäli autovalidoitavia analyyttejä on useita, tulee siirto tehdä vaiheittain niin, että hallinta säilyy koko siirtoprosessin ajan.
- Autovalidointiin tarvittava henkilökunta; laboratorion eri ammattiryhmät, klinikot sekä tietohallinnon ja IT-puolen osaajat tulee saattaa yhteen niin, että vastuut ja rajapinnat on määritelty. Autovalidoinnin asettamiseen ja testaamiseen tarvitaan lisätyövoimaa, mutta hyvin suunniteltu ja toimiva autovalidointi vapauttaa myöhemmin työvoimaa laboratorion muihin tehtäviin.
- Sääntöjen luonti ja asettaminen; sääntöjä luodessa tulee huomioida useita eri tekijöitä, useiden eri laitteiden ja menetelmien toiminta. Säännöt tulee luoda laboratorion toimesta, mutta useat isoimmat laitevalmistajat ovat tietoisia referenssikäyttäjien säännöistä, joten myös laitevalmistajien tieto tulee hyödyntää.
- Sääntöjen testaus; testaukset tulee dokumentoida yksiselitteisesti sekä jäljitettävästi. Testaukset ovat yksinkertaisia sääntötestauksia, jotta nähdään, että haluttu toiminto ylipäättään toimii. Testaamalla yksi sääntö kerrallaan, voidaan todentaa eri vaiheiden toimivuus.
- Esitestattujen sääntöjen avulla luotu autovalidointi; kun yksittäiset säännöt ja niiden toimivuus on testattu, voidaan suorittaa autovalidointiprosessin validointi, missä todennetaan kaikkien sääntöjen yhteensopivuus. Validointi tulee tehdä hallitusti, validointisuunnitelman mukaisesti. Validointi dokumentoidaan ja raportoidaan voimassa olevat standardit huomioiden. Validoinnissa tulee käsitellä oikeita potilasnäytetuloksia sekä verrata manuaalista ja automaattisen toimintoja.

- Siirtyminen hallitusti rutiinitoimintaan; siirtymävaiheet tulee dokumentoida, jotta mahdolliset virheet voidaan jäljittää tiettyyn toimintatapamuutokseen.
- Testaukset, miten autovalidointi voidaan tarvittaessa poistaa käytöstä; autovalidoinnin väliaikainen käyttökielto voi johtua esimerkiksi tunnistamattomasta tai tunnistetusta laiteviasta, jonka ajatellaan vaikuttavan tulosten oikeellisuuteen. Kaikissa tulostasopikkeamissa autovalidointi tulee sulkea välittömästi pois käytöstä, jotta virheellisen tulostason omaavien potilasnäytteiden tuloksia ei mene tietojärjestelmässä läpi.
- Prosessin ylläpito, tarkastus sekä säännöllinen auditointi; riittävä ja asianmukainen dokumentointi mahdollistaa jäljitettävyyden. Perehdytyksellä sekä ohjeistuksella varmennetaan, että kaikki työntekijät ovat tietoisia toimintatavoista. Erityisesti toiminta epäselvissä tilanteissa tai virhetilanteissa tulee olla prosessiin osallistuvien henkilöiden tiedossa. Erilaisten seurantaraporttien luominen ja säännöllinen arviointi on oleellista rutiinin toimivuuden todentamisessa. Laitevalmistajan menetelmäkohtaisten muutosten kohdalla tulee autovalidoinnissa käytettävät rajat ja asetukset arvioida aina uudestaan. Samoin arviointi on suoritettava, kun saadaan lisää tietoa tai näyttöä sääntöjen toimivuudesta ja mahdollisesta muutostarpeesta eri lähteistä (laitevalmistaja, toiset laboratoriot, tieteelliset julkaisut, kliiniset arvioinnit, kliinikkopalautteet jne.).

4.1. Autovalidoinnin kriteerit ja sääntöjen määrittely

Autovalidointisääntöjen kriteerit on esitetty alla olevassa listauksessa. Kriteerejä on käsitelty tarkemmin myöhemmin erillisissä kappaleissa.

- **Hyväksyntärajat**

Potilasnäytteellä saadun tuloksen tulee olla sille asetetuissa hyväksyntärajoissa. Hyväksyntärajat määritellään esimerkiksi analyttisen mittausalueen perusteella kullekin tutkittavalle analyyttille erikseen. Joissain tapauksissa voidaan hyödyntää myös analytti- ja potilaskohtaisia viitearvoja tai kliinisesti merkittäviä rajoja. Kaikki näytteet, joista saadaan tulos asetettujen rajojen ulkopuolelta, tulee uusia.

- **Näytteen laatu**

Näytteen hemolyysi, ikteria tai lipemia (HIL) voi olla esteenä tulosten oikeellisuudelle. Tietyt rajat voidaan asettaa laitteelle (erityisesti, jos laitteistossa on HIL-indeksin tarkistus), mutta tietyt tapaukset vaativat manuaalista käsittelyä. Laitevalmistajien menetelmäkohtaisissa pakkausselosteissa tulee ilmetä menetelmää häiritsevät tekijät (CE-merkatun tuotteen tae). Analyysiä häiritsevien tekijöiden tulisi antaa laitehälytys; HIL, näytteen liiallinen viskoosisuus, liian vähäinen näytemäärä, tyhjä putki tai näytteen hyytymä.

- **Deltatarkistus**

Deltatarkistus tarkoittaa saadun tuloksen vertaamista potilaan edelliseen tulokseen. Deltatarkistus voi perustua numeraaliseen arvoon, prosentuaaliseen laskentatulokseen tai suhdemuutokseen. Deltatarkistuksen avulla voidaan joko estää tiettyjen tulosten autovalidoituminen tai vapauttaa muiden sääntöjen vuoksi kiinnijääneet tulokset deltatarkistukseen pohjautuen.

- **Laitevirheet**

Laitevirheiden kohdalla autovalidoinnin tulee estyä. Virheen kohdalla näyte tulee aina uusiksi. Laitevirheen taso tai laajuus tulee aina tarkistaa ja arvioida mahdollisten huoltojen, kalibrointien ja kontrollien uusimistarve. Havaittu laitevirhe on laitteen tekninen tai mekaaninen virhe ja johtaa siihen, ettei näytettä analysoida loppuun ja/tai tuloksen yhteydessä annetaan virheilmoitus, jolloin tuloksen kohdalla on aihetta epäillä mittausvirhettä.

- **Kalibrointisäännöt**

Kalibroinnin tulee olla voimassa ja hyväksytty käytössä olevalle reagenssierälle. Myös muut mahdolliset tulosten oikeellisuuteen vaikuttavat laitteen liuokset ja reagenssit tulee huomioida. Mikäli kalibrointi ei ole voimassa tai hyväksytty, potilasnäytteitä ei tulisi voida analysoida.

- **Kontrollisäännöt**

Kontrollit tulee olla analysoitu hyväksyttävästi. Kontrollien analysointikriteerit (tekotiheys, hyväksyntärajat) asetetaan laitteelle tai laitetta ohjaavalle välitietojärjestelmälle, mikäli mahdollista, jolloin laite tai ohjelma ilmoittaa kontrollivirheestä tai vanhentuneista tiedoista. Mikäli hyväksyntärajoja ei ole mahdollista asettaa laitteelle, tulee toimintatavat ohjeistaa yksiselitteisesti ja tulokset tulee tarkistaa manuaalisesti, ennen kuin on mahdollista analysoida potilasnäytteitä. Ainoastaan hyväksytyt kontrollit mahdollistavat potilasnäytteiden analysoinnin.

- **Uusintatulokset ja automaattilaskenta**

Tiettyjen potilasnäytteiden kohdalla tulos voi vaatia välitöntä jatkokäsittelyä, jolloin tarvitaan uusinta- ja/tai lisäpyyntöjä. Uusintapyyntönä tehdään sama tutkimus uudelleen samasta, pienemmästä tai suuremmasta näytetilavuudesta (rerun). Lisäpyyntönä voi olla toinen tutkimus, jolloin primaaritutkimuksen tuloksen ylittäessä tai alittaessa tietyt rajat, pyydetään toinen tutkimus eli ns. jatkotutkimus (reflex).

Yksinkertaisimmillaan sääntöjen seuraaminen on vastaamista kysymykseen vaihtoehtoilla ”kyllä” tai ”ei”. Onko laitevirhettä – kyllä/ei. Onko saatu tulos annetuissa rajoissa – kyllä/ei. Onko deltatarkistus tehty ja hyväksytty – kyllä/ei. Mikäli säännöt on luotu yksiselitteisesti, sääntöjen seuraaminen toteutuu pääsääntöisesti ”kyllä” tai ”ei” – vaihtoehtoilla. Näitä vaihtoehtoja on hyvä käyttää myös katselmoitaessa olemassa olevaa autovalidointijärjestelmää. Autovalidoinnissa tulee täytyä kaikki asetetut säännöt. Mikäli yksikin asetettu sääntö jää toteutumatta, ei autovalidoinnin tulisi tapahtua.

Sääntöjen määrittelyssä tulosten käsittely voidaan jakaa laboratorioprosessin mukaisesti kolmeen eri osioon:

- **Pre-analyttiset tekijät:** Potilaan taustatiedot, jotka vaikuttavat asetettavien hyväksyntärajojen laadintaan: ikä, sukupuoli, etnisyys, näytteenottoajankohta sekä mahdolliset muut tekijät kuten lääkitys tai raskaus.

- **Analytyttiset tekijät:** saatu testitulos, näytetiedot (matriisi, HIL), laitteen ja menetelmän laadunohjaus sekä laitteen tila (myös virheilmoitukset).
- **Post-analytyttiset tekijät:** Deltatarkistus, näytteen muut tulokset, osatutkimuksien tulokset, laskutoimitusta vaativat testit, kriittisten arvojen tarkistus sekä mahdolliset lisäkommentit / tulkinnat, jotka siirtyvät automaattisesti tietynlaisten tulosten yhteydessä.

(Bowen 2011; Person 2011; Crolla 2003; Krasowski 2014a; CAP 2007; CLSI 2006)

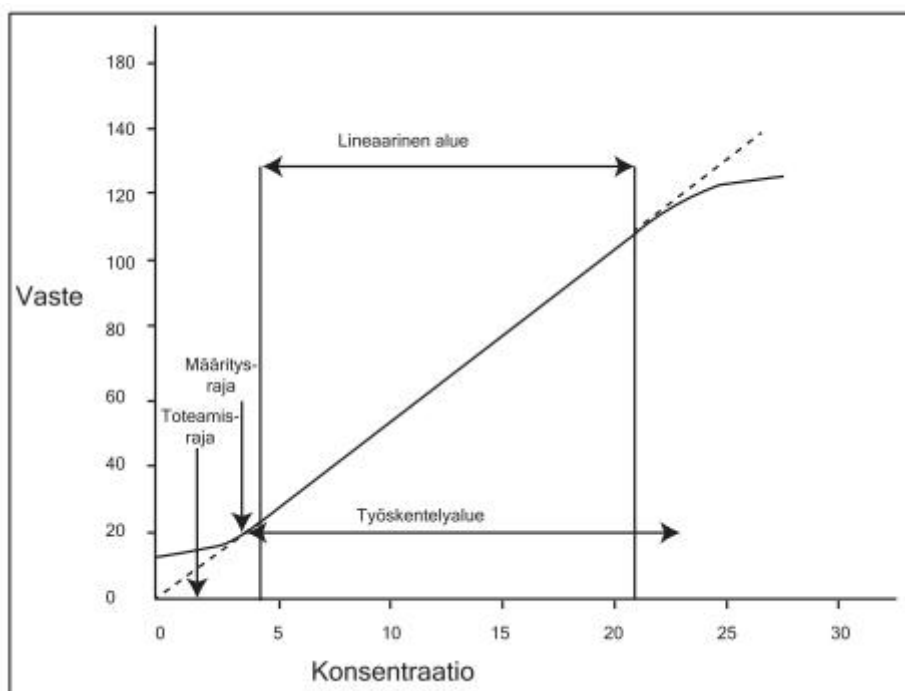
4.1.1. Hyväksyntäraajat

Potilasnäytteestä saadun tuloksen tulee olla järjestelmään asetetuissa hyväksyntärajoissa. Hyväksyntäraajat voidaan määritellä esimerkiksi analytyttisen mittausalueen (AMR) tai potilasaineistolle tyypillisen tulosalueen perusteella. Lisäksi voidaan hyödyntää analytytti- ja potilaskohtaisia viitearvoja tai hoito-osastoille sovitteja hälytysrajoja (kliinisesti merkittävät rajat ja soittorajat). Kliinisten rajojen tai soittorajojen alitus tai ylitys tarkoittaa sitä, että potilaan tila vaatii hoitohenkilökunnan reagoitua. Ilmoittaminen osastoille voidaan tehdä sovitusti soittamalla tai laboratorioviestein. Parhaimmillaan tiedottaminen tapahtuu suoraan tietojärjestelmän kautta, jolloin alituksesta tai ylityksestä lähtee hälytystä vastaava viesti esimerkiksi sähköpostilla tai tekstiviestillä hoitavalle lääkärille tai osastolle. Kliinisten rajojen tai soittorajojen hälytys tulee näkyä järjestelmässä eri tavoin kuin esimerkiksi viitearvopoikkeaman. Perinteisten hyväksyntärajojen lisäksi autovalidointisäännöiksi voidaan määritellä ns. paniikkirajoja eli normaalista selkeästi poikkeavia rajoja. Hyväksyntärajoissa voidaan huomioida myös näytteen laimennostarpeet (automaattiset ja manuaaliset). Hyväksyntärajoin on usein liitetty ehtolausekkeellisia sääntöjä, joista esimerkkinä mainittakoon konjugoituneen bilirubiinin tuloksen ollessa yli saman näytteen kokonaisbilirubiinin tai albumiinin tuloksen ollessa yli kokonaisproteiini, tulee näytteen tulos jäädä kiinni. *(Pohjavaara2000; Deetz 2012; Roche 2015)*

4.1.1.1. Mittausalue ja laajennettu mittausalue

Mittausalue eli laitteen toiminta-alue on joukko arvoja, mitkä voidaan mitata tietyllä mittauslaitteella. Mittauslaitteelle tulee olla määritettynä epävarmuus. Analyysimenetelmän luotettava mittausalue, analyttinen mittausalue (AMR) on yleensä laajempi kuin lineaarinen mittausalue (LMR tai LR), mutta millä hyväksyttävä tarkkuus ja täsmällisyys voidaan saavuttaa. AMR:ää kutsutaan toisinaan myös dynaamiseksi mittausalueeksi. Menetelmästä tai tutkittavasta analyytistä riippuen AMR:t ovat usein ns. ääripisteitä, joita voidaan asettaa validointirajoiksi. Näin varmennetaan, ettei vääriä eli mittausvirheellisiä tuloksia, jotka ylittävät tai alittavat mittausalueen, mene läpi. Analyysimenetelmän työskentelyalue valitaan useasti käyrän lineaariselta alueelta.

Laittevalmistajien pakkausselosteissa tulisi ilmetä, mikä on kunkin tutkimuksen nollaraja (LOB), toteamis- eli detektoraja (LOD) ja/tai kvantitaatoraja eli alin vastattava kvantitatiivinen tulos (LOQ). LOB on nollanäytteellä mitattujen toistojen keskiarvo, jota voidaan käyttää toteamisrajan ja kvantitaatorajan määrittämiseen. LOD on määritettävän komponentin pienin pitoisuus, joka voidaan todeta luotettavasti ja joka eroaa nollanäytteen arvosta merkittävästi. LOD voi olla esimerkiksi kolme kertaa nollanäytteen keskihajonta. LOQ on kvantitatiivisen määrityksen pitoisuusalaraja matriisissa mitattuna, jolle voidaan esittää epävarmuusarvio. LOQ on tavallisesti kalibraatiokäyrän alhaisin piste nollanäyte pois lukien ja se on useimmiten 5,6 tai 10 kertaa nollanäytteen keskihajonta ja 2-5 kertaa toteamisraja. Kuvassa 3 on esitetty MIKES:in mukaiset rajat ja alueet. (*Armbruster 2008; MIKES 2011; Rimac 2018*)



Kuva 3. Työskentelyalue valitaan lineaariselta alueelta (MIKES 2011).

Validointirajat tulee aina arvioida menetelmä- ja analyttikohtaisesti, sillä kunkin menetelmän ja tutkimuksen LOB, LOD ja LOQ vaihtelevat suuresti. Laittevalmistajan kanssa tehty arvio tuloksen oikeellisuudesta mahdollisen pakkausselosteen tiedon lisäksi on monesti tarpeen. Laajennetussa mittausalueessa huomioidaan laimennokset tai suuremmat pipetointilavuudet, jotka mahdollistavat mittausalueen "laajennuksen" kumpaakin suuntaan. (Krasowski 2014b; Armbruster 2008; Deetz 2012; Merrill 2016)

4.1.1.2. Viitearvot

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) on julkaissut yhteistyössä International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) kanssa lokakuussa 2010 päivitetyn ohjeistuksen kliinisten laboratorioiden viitearvojen määrittämiseen. Ohjeistuksessa on koottuna tietoa muun muassa viitearvoihin liittyvästä terminologiasta, määrittämisen protokollasta, preanalyttisten ja analyttisten tekijöiden huomioinnista sekä valittujen viitearvojen tai -välien validoinnista. (CLSI 2010)

Viitearvot määritetään tutkimalla joukko terveitä henkilöitä. Saaduista tuloksista lasketaan viitearvot matemaattisesti. Tutkimalla tietty määrä terveitä henkilöitä löytyy prosenttiosuutta vastaava määrä yksilöitä, joilla on poikkeava tulos. (Boyd 2010)

Viiteyksilöt muodostavat viiteväestön, josta voidaan valita viiteotos. Viiteotoksesta määritetään viitearvot, joilla todetaan viitejakauma. Viitejakaumasta lasketaan viiterajat. Viiterajojen väliin jäävää aluetta kutsutaan viiteväliksi. Matemaattisesti laskettujen tulosten perusteella viiteväliksi asetetaan ne arvot, joiden sisäpuolelle jää esimerkiksi 95 % ns. terveiden henkilöiden arvoista, jolloin 2,5 % jää viitevälin alapuolelle ja sama määrä yläpuolelle (kokonaisuudessaan 5 % jää viitevälin ulkopuoliselle alueelle). Viiterajojen laskentaan sovelletaan myös erilaisia matemaattisia menetelmiä (trasformaatiomenetelmiä), mikäli viitejakauma ei ole symmetrinen eli ns. Gaussin jakaumaa noudattava. (Boyd 2010; Kairisto 2014)

Tiettyjen viiterajojen luonnissa huomioidaan ryhmäkohtaisia taustatietoja kuten mm. etnisuus, ikä, sukupuoli. Potilaan tuloksia tulkitaan suhteessa viiterajoihin, mitkä voivat siis olla esimerkiksi ikä- tai sukupuolikohtaisia. Viitearvoja määrittäessä näytteenoton ajankohta vakioidaan, mikäli tutkittavalla analytyillä on tietty rytmi (vuorokausirytm, kuukausirytm, vuodenaikat). (Henny 2016; CLSI 2010; Boyd 2010)

Viitearvot on toisinaan määritetty hyvinkin vaihtelevasta määrästä henkilöitä, muutamasta kymmenestä terveestä henkilöstä tuhansiin henkilöihin. CLSI:n ohjeistuksen mukaan suositeltava vähimmäismäärä viitearvojen määrittämiseen on 120 henkilöä jokaista taustatietoihin perustuvaa ryhmää kohden. Viitearvoja määritetään menetelmävalmistajien, erilaajusten yhteistyötutkimusten, kansallisten tutkimushankkeiden sekä yksittäisten laboratorioden toimesta. Menetelmäeroista johtuen viiterajat voivat vaihdella laboratoriosta toiseen. Viiterajojen tarkoituksena on toimia diagnostiikan apuvälineenä. (Rustad 2004; Roche tutkimuskohtainen pakkauseroste; Käypä hoito –suositus 2017; Duodecim 2018; CLSI 2010)

Viitevälien tarkistusta tehdään pohjoismaisena yhteistyönä tai Euroopan laajuisena yhteistyötutkimuksena. Vuosina 1999-2003 toteutettiin laaja yhteispohjoismaalainen viitevälihanke Nordic Reference Interval Project (NORIP), joka tähtäsi viitevälien määrittämiseen. Suomessa projektiin osallistui 30 laboratoriota, jotka tuottivat projektille n. 80 000 tulosta. NORIP:n johdosta määritettiin viitevälit 24 kliinisen kemian analytyille. NORIP:n aineistoa käytetään laajalti laboratoriossa viitearvojen ja -välien lähteenä. (Rustad 2004)

Joidenkin analytytien kohdalla viitevälejä on tarkennettu NORIP:n jälkeen. Maksan tutkimusten glutamyyli transferaasin (GT) ja alaniini aminotrasferiinin (ALAT) NORIP:n

mukaiset viiteylärajat on todettu liian korkeiksi lievien maksasairauksien toteamiseksi. Syyksi on arveltu, ettei NORIP:n aineistossa tutkittaviksi oli valikoitunut joukko tavallista terveempiä yksilöitä ja joukosta on sulkeutunut pois tiettyjä potilasryhmiä kuten ylipainoisia. Myös GT-arvoihin vaikuttava geneettinen vaihtelu saattoi olla valikoituneissa aineistoissa vähäisempää kuin laajassa pohjoismaisessa väestössä yleensä. Lipiditutkimusten kohdalla lähteenä on useimmiten käytetty Käypä hoito –suosituksia NORIP:n sijaan. Käypä hoito –suosituksessa on tarkemmin kohdennettu suomalaisella väestötasolla terveyttä edistävät lipidien tavoitearvot. (Niemelä 2015; Käypä hoito –suositus 2017)

Mietittäessä autovalidoinnin hyväksyntärajoja, viiterajat voivat tietyiltä osin toimia hyväksyntärajoina. Viitevälit asettuvat kuitenkin useimmiten hyväksyntärajojen väliin ja näin ollen niiden käyttö sellaisenaan hyväksyntärajoina ei ole tarkoituksenmukaista. (Rustad 2004; Bowen 2011)

4.1.2. Näytteen laatu

Laboratoriotestien toimivuuteen ja tulosten luotettavuuteen vaikuttaa ensiarvoisesti näytteen laatu. Yleisimpiä häiritseviä ja tulosten luotettavuuteen vaikuttavia tekijöitä ovat näytteen hemolyysi, ikteria sekä lipemia. Aiheesta on tehty paljon julkaisuja ja lisäksi häiritsevien tekijöiden sallitut pitoisuudet tai osuudet tulee IVD-direktiivin (The European Directive for in Vitro-Diagnostics) mukaisesti ilmoittaa CE-merkittyjen tuotteiden pakkausselosteissa. (BD Diagnostics 2015)

Häiritsevistä tekijöistä osa vaatii aina näytteen erillisen tutkimisen ja testaamisen tullakseen todennetuksi kuten mikrobit ja lääkeaineet. Muita häiritseviä tekijöitä voivat olla mm. näytteen viskositeetti, muodostuneet fibrinit tai suuri partikkelipitoisuus. Näiden kohdalla laitteiden tulisi antaa virheilmoitus joko jo pipetointivaiheessa tai esimerkiksi mittausvaiheessa, mikäli pipetointi ei onnistu tai mittaus ei vastaa kriteerejä. (Glick 1986; Goce 2008; Shin 2014)

Häiritsevillä tekijöillä on erilainen vaikutus eri testeihin. Monesti onkin määritelty maksimipoikkeama (absoluuttinen arvo tai prosenttiosuus), joka sallitaan kullekin menetelmälle ja testille. Mikäli näytteen laatu ei täytä menetelmän tai testin kriteerejä, ei tulosta tule hyväksyä, vaan näyte tulisi testata uudelleen ja poistaa mahdollisesti häiritsevät tekijät ennen testausta. Mikäli häiritseviä tekijöitä ei saada minimoitua ja näytteen tulos halutaan vastata, tulee siinä näkyä esimerkiksi asiakkaille välittyvinä

kommenteina tuloksen epäluotettavuus häiritsevästä tekijöistä johtuen. Laitteille on mahdollista asettaa HIL-indeksin mukaiset hälytysrajat, joiden ylityksestä laite antaa virheilmoituksen. (Roche 2015; Dimeski 2008; Vermeer 2005)

Laitevalmistajan HIL-indeksin suositusten lisäksi laboratorion tulee itse varmentaa menetelmät ja toimintatavat hemolyyttisten, ikteeristen ja lipeemisten näytteiden kohdalla. Käytännöissä on hyvä noudattaa seuraavaa kysymyksenasettelua: Milloin etsitään tai katsotaan saman potilaan mahdolliset muut näytteet, milloin tulos vastataan häiritsevästä tekijöistä riippumatta, milloin tulos vastataan sisällyttäen kommentti tai virhelauseke tuloksen mukaan, milloin näyte käsitellään esimerkiksi ultrasentrifugoinnilla sekä milloin tulosta ei vastata ja potilaasta pyydetään mahdollisuuksien mukaan uusi näyte. Toimintatapojen tulee olla yksiselitteiset, selkeästi ohjeistetut ja dokumentoidut. (BD Diagnostics 2015)

4.1.2.1. Hemolyysi

Hemolyysissä punasolujen (tai osittain myös muiden verisolujen) solunsisäisiä komponentteja, erityisesti hemoglobiinia, vapautuu plasmaan solujen hajoamisen vuoksi. Hemolyysi voi tapahtua *in vivo* (elimistössä) tai *in vitro* (elimistön ulkopuolella). *In vivo*- hemolyysissä aiheuttajana ovat tyypillisesti parasiitit, muut mikrobitt, autoimmuuninen hemolyyttinen anemia, autohemolyyttinen reaktio esimerkiksi verensiirroissa, lääkeaineet sekä HELLP (hemolyysi johtuen kohonneista maksan entsyymitasoista ja matalista trombosyyttitasoista). *In vitro* -hemolyysissä hajoaminen tapahtuu elimistön ulkopuolella ja johtuu preanalyttisistä vaiheista (näytteenotto, näytteen kuljetus tai säilytys). Erityisesti näytteenottoon liittyviä hemolyysiriskejä ovat alkoholijäämät iholla pistoskohdassa, liian kapeat neulat, liian voimakas neulan imu / alipaine, laskimon useampi läpäisy pistosvaiheessa, neula osittain laskimossa ja osittain laskimon seinän ulkopuolella sekä käden tai neulan liikuttelu, jolloin laskimo vaurioituu. Näytteenoton jälkeisistä vaiheista hemolyysin yleisimpiä aiheuttajia ovat mm. näytteen liian voimakas sekoitus, näytteen säilyttäminen liian kylmässä tai lämpöisessä, liian voimakas tai pitkäaikainen sentrifugointi. Näyte myös hemolysoituu ”luonnollisesti”, jos näytettä säilytetään liian kauan tai sentrifugointi tapahtuu liian pitkän seisotuksen jälkeen. Hemolysoituminen voi tapahtua immunokemiallisesti, biokemiallisesti, fysikaalisesti tai kemialliseen reaktioon perustuen. (BD Diagnostic, 2015)

Näytteen erottelun jälkeen hemolyysi havaitaan punertavana värinä näytteen seerumissa tai plasmassa. Perinteisen hemolyysin lisäksi myös hemoglobiinin pohjautuvat terapeuttiset johdannaiset ja hemoglobiinipohjaiset hapenkantajamolekyylit (HbOC) aiheuttavat voimakkaan punaisen värin seerumiin tai plasmaan. (*BD Diagnostic, 2015; Lippi 2008*)

Italialaisen tutkimuksen mukaan kaikista laboratorioon tulevista näytteistä (n = 15 323) 3,3 % oli hemolysoitunut. Sairaalan laboratorioon tuli näytteitä eri osastoilta (pitkäaikaissosastot ja akuutti), joten otannan koettiin olevan monipuolinen. Näytteistä osa, enimmillään 25 %, oli otettu osaston henkilökunnan toimesta. Esimerkiksi leikkausosastolla osaston ottamien näytteiden osuus oli 21 % ja vastaavasti teho-osastolla 23 % sekä akuutissa 16 %. Hemolysoituneista näytteistä ainoastaan 3,2 % todennettiin *in vivo* -hemolysoitumisesta johtuvaksi, jolloin preanalytiikan osuudeksi jäi 96,8 %. Lisäksi on arvioitu, että hemolyysi aiheuttaa enemmän näytteiden hylkäyksiä kuin muut häiritsevät tekijät yhteensä. Jopa yli puolet näytteiden hylkäyksistä johtuu nimenomaan hemolyysistä. (*Carraro 2000; Jones 1997*)

Hemolyysi voi vaikuttaa tutkittavan analyytin tulostasoon nousuna tai laskuna, riippuen menetelmästä ja testistä. Niinpä hemolyysin vaikutus tulee aina arvioida analyyttikohtaisesti. Hemolyysin johdosta monia solunsisäisiä komponentteja (elektrolyyttejä, proteiineja) vapautuu solun ulkoiseen tilaan, nostaten näin tiettyjen analyyttien pitoisuutta. Tiedyt punasolujen omat tekijät voivat aiheuttaa muutoksia tulostasoihin. Esimerkiksi punasoluista vapautuva adenylaattikinaasi voi lisätä kreatiniinikinaasin (CK) ja kreatiinikinaasi, MB-alyksikön (CK-MB) aktiivisuutta tietyissä menetelmissä ja vastaavasti proteaasin vapautuminen vähentää hyytymistekijöiden aktiivisuutta. Liian korkeita arvoja voidaan havaita mm. kalium-, laktaattidehydrogenaasi-, aspartaattiaminotransferaasi-, alaniiniaminotransferaasi-, kreatiniini-, rauta-, lipaasi-, fosfori-, hapen fosfataasi-, kokonaisbilirubiini-, neuronispesifinen enolaasi- sekä urea -pitoisuuksissa. Vastaavasti liian alhaisia arvoja voidaan havaita mm. albumiini-, alkalinen fosfataasi-, konjugoitu bilirubiini-, kloridi, glutamyyli- ja aspartaattitransferaasi-, glukoosi- sekä natrium –pitoisuuksissa. Myös näyteputkella on merkitystä; esimerkiksi natriumin pitoisuudet voivat olla korkeampia hemolyysin yhteydessä seerumi- kuin plasmaputkessa. (*BD Diagnostics 2015; Lippi 2008; Shin 2014; Kirschbaumweg 2001*)

4.1.2.2. Ikteria

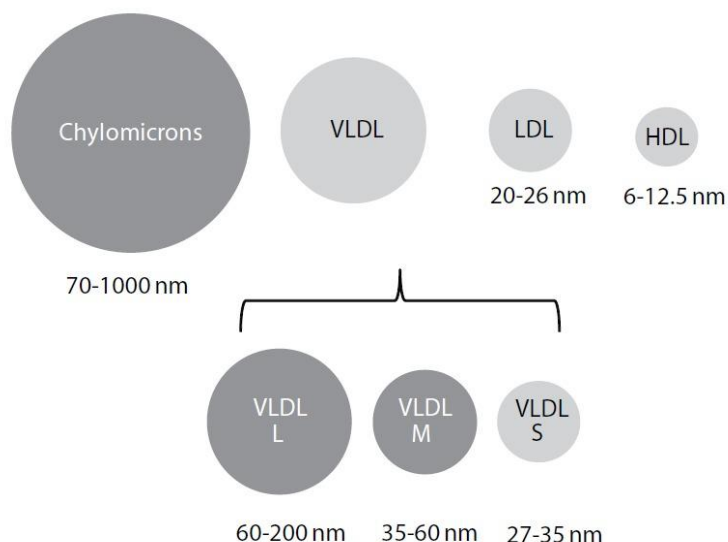
Näytteen ikteria johtuu bilirubiinista. Bilirubiini on plasmassa vapaana molekyylinä tai sitoutuneena kovalenttisesti albumiiniin. Vesiliukoisia bilirubiinimolekyyliä esiintyy mono- ja di-glukuronideina. Tutkimukset bilirubiinin häiriövaikutuksista pohjautuvat siihen, että tutkittavaan näytematriisiin on lisätty vapaata bilirubiinia tai di-taurobilirubiinia. Konjugoitua bilirubiinia esiintyy virtsassa, kun pitoisuus on noussut riittävästi veressä. Proteinuriassa virtsasta on löydettävissä myös albumiin sitoutunutta bilirubiinia. (*BD Diagnostics, 2015; Dimeski 2008*)

Turbidimetriaan perustuvissa hyytymistutkimuksissa bilirubiinipitoisuus, joka on >25 µmol/l, häiritsee merkittävästi mittausta. Bilirubiini vaikuttaa tällöin erityisesti antitrombiini III -tekijään. (*BD Diagnostics, 2015*)

4.1.2.3. Lipemia

Lipemia havaitaan näytteessä seerumin tai plasman samentumana, joka johtuu näytteen suurentuneesta rasvafragmenttikonsentraatiosta. Useimmiten syynä on suurentunut triglyseridipitoisuus. Tämä voi johtua ruokavaliosta, heikentyneestä rasva-aineenvaihdunnasta tai rasvainfuusioista. Aineenvaihdunnan seurauksena plasmassa esiintyvät triglyseridit ovat kylomikroneina tai vastaavina metaboliitteina 6-12 tuntia aterioinnin jälkeen. (*BD Diagnostics, 2015; Glick 1986*)

Lipemian samentuma on yleensä peräisin suuremman kokoluokan lipoproteiineista kuten kylomikroneista. Lipoproteiinit ja niiden koot on esitetty kuvassa 4. Kuvassa esiintyvä VLDL on yksi lipoproteiinien luokka ja lyhenne sanoista very low density lipoprotein. Se sisältää kuljettajaproteiinien lisäksi kolesterolia ja runsaasti triglyseridiä. LDL tulee englannin kielen sanoista low density lipoprotein eli alhaisen tiheyden lipoproteiini. Nimike viittaa osaan lipoproteiinipartikkeleita, joiden koko vaihtelee halkaisijaltaan 20-26 nm. HDL (engl. high density lipoprotein) on keskimäärin 6-12,5 nm kokoinen lipoproteiini. HDL on lipoproteiineista pienin. (Nikolac 2014; Ganvey 2003)



Kuva 4. Lipoproteiinit ja niiden koot (Nikolac 2014; Ganvey 2003).

Tietyissä, harvinaisemmissa tapauksissa, samentuma voi johtua myös sentrifugoinnin jälkeisestä agglutinaatiosta, esimerkkinä kylmäagglutinaatiot tai monoklonaalisista vasta-aineista johtuvat agglutinaatiot (*BD Diagnostics, 2015*).

Lipemia häiritsee eri mittaustekniikoita eri tavoin. Häirintä voi olla luonteeltaan mekaanista (esim. elektroforeettiset tekniikat) tai kemiallista (esim. vasta-ainepohjaiset menetelmät). Spektrofotometriin menetelmiin kohdistuvat lipemian aiheuttamat häiriövaikutukset ovat eniten tutkittuja. Lipemia vaikuttaa fotometriin mittauksiin valon sironnan ja absorption kautta. Näytteestä saatavan tuloksen taso voi joko olla virheellisen korkea tai matala, riippuen menetelmässä käytettävästä nollatasosta sekä käytettävistä aallonpituuksista. (*Nikolac 2014; Calmarza 2011; Dimeski 2011*)

Lipeeminen häirintä voi johtua näytteen epätasalaatuisuudesta. Sentrifugoinnin jälkeen näytteessä olevat partikkelit jakautuvat tiheyden mukaisesti; mm. kylomikronit sekä VLDL-molekyylit kertyvät putken pinnalle muodostaen lipidikerroksen. Plasman muut tekijät jakautuvat näytteessä polaarisuuden perusteella, jolloin muodostuu pitoisuusgradientteja näytteen sisälle. Hydrofiiliset analyytit hakeutuvat näytteen pohjalle ja hydrofobiset pinnalle, jolloin lipofiiliset tutkittavat yhdisteet kertyvät rasvaosuuteen. Lisäksi laitteiden pipetoinnit tapahtuvat usein näytteen pinnasta, jolloin saadut tulokset ovat pitoisuuksiltaan virheellisiä. (*BD Diagnostics 2015, Nikolac 2014*)

Lipemian aiheuttaman tilavuuden korvautumisella on vaikutusta erityisesti elektrolyyttien tutkimiseen. Normaali plasma sisältää keskimäärin 92 % vettä ja 8 % lipidejä. Lipeemisessä näytteessä lipidien osuus voi nousta jopa 25 %:iin. Tällaisessa tapauksessa hydrofiiliset analyytit ovat jakautuneet vain 75 % vesifaasiin. Menetelmät,

jotka mittaavat elektrolyyttien pitoisuutta kokonaisplasmatilavuudesta (yksikköä / koko plasman tilavuus sisältäen lipidit) antavat virheellisen alhaisia elektrolyyttituloksia. Tällaisia ovat mm. liekkifotometriset mittaussmenetelmät ja epäsuorat potentiometriset mittaussmenetelmät, kuten ioniselektiivinen elektrodi (ISE) laimennetusta plasmasta. Näissä menetelmissä näyte laimennetaan ennen mittausta ja laimennetusta näytteestä saatu tulos kerrotaan kokonaisplasmavolyymillä mukaiseksi mittauksen jälkeen. Suorassa potentiometrisessä mittauksessa elektrolyytit mitataan laimentamatta vesifaasista (yksikköä / vesifaasin tilavuus), jolloin saadaan lipeemisille näytteille oikeampi tulos. Verikaasuanalytiikassa hyödynnetään suoraa potentiometristä mittausta (Nikolac 2014; Dimeski 2006; ECLINPATH 2013)

Lipemia onkin monesti analytiikan kannalta yksi hankalimmista häiritsevista tekijöistä, mutta jonka vaikutusta voidaan vähentää sentrifugoinnin tai erityisesti ultrasentrifugoinnin avulla riippuen tutkittavan analyytin lipofiilisyydestä. Sentrifugointia ei tule suorittaa, kun tutkitaan esimerkiksi näytteen rasva-arvoja. (Shin 2014; BD Diagnostics, 2015)

4.1.2.4. Hemolyysin, ikterian ja lipemian mittauseriaatteen

HIL-indeksin mittausta tehdään fotometrisesti tietyillä aallonpituuksilla. Roche **cobas**® 8000 modular analyzer series -analysaattoreilla hemolyysin indeksi määritetään mittaamalla hemoglobiinin pitoisuutta semikvantitatiivisesti 1000 mg/dl pitoisuuteen asti ja vastaavasti ikteriaindeksi mitataan semikvantitatiivisesti 60 mg/dl pitoisuuteen asti. Lipemiaindeksi on verrannollinen keinotekoisien lipidivalmisteiden Intralipidin (Kabi-Pharmacia Inc.) pitoisuuteen, aina 2000 yksikköön asti. Lipemiaindeksi ei ilmoita näytteen triglyseridipitoisuutta, vaan se kuvastaa näytteen sameutta. (Roche 2009)

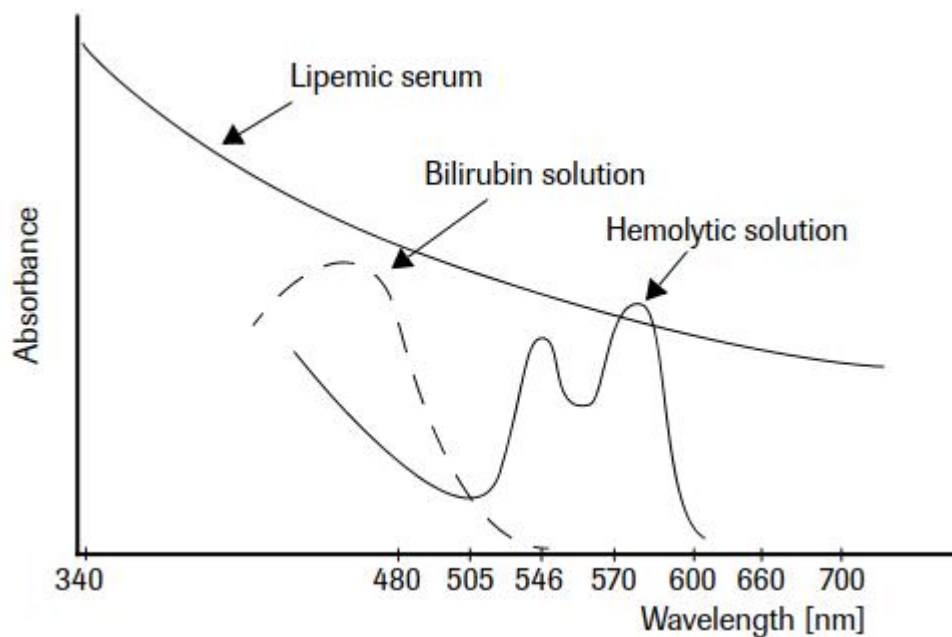
Solunulkoisen hemoglobiinipitoisuuden ylittäessä 0,3 g/l (30 mg/dl, 18,8 µmol/l), on se mahdollista havaita visuaalisesti seerumin tai plasman punertavasta väristä. Hemoglobiini mitataan spektrofotometrisesti käyttämällä kahta eri aallonpituutta. Hemoglobiini absorboi voimakkaimmin aallonpituuksilla 415, 540 sekä 570 nm. Näillä aallonpituuksilla mitattaessa hemolyysi häiritsee eniten tutkittavan analyytin mittausta. **cobas**® 8000 modular analyzer series -analysaattorien hemolyysin mittausaallonpituudet ovat 600 nm (sivuaallonpituus) ja 570 nm (pääaallonpituus). Korjaus tehdään lipemian absorptiolle, minkä avulla minimoidaan mittaustulosten päällekkäisyydestä johtuvat tekijät. Lipemian absorptaatio vähennetään hemolyysin

absorptaatiosta, huomioiden mahdolliset laitevalmistajan laitekohtaiset kertoimet. (*BD Diagnostics 2015; Lippi 2008; Roche 2009*)

Ikteerisen näytteen visuaalinen tarkastus on epätarkkaa. Monesti näyte saattaa sisältää myös hemoglobiinia tai muita fragmentteja. Hyperbilirubinemia voidaan mitata laimennetusta näytteestä 450 nm ja 575 nm aallonpituuksilla. Optisissa mittauksissa voidaan hyödyntää taustan mittausta rinnan, jolloin saadaan vähennettyä bilirubiinin aiheuttaman taustan osuutta. Myös kemiallisilla käsittelyillä voidaan vähentää bilirubiinin aiheuttaman häiriön osuutta. Tällöin tulee varmentaa, ettei käsittely aiheuta muutoksia näytteen tutkittaviin analyytteihin. **cobas®** 8000 modular analyzer series -analysaattorien ikterian mittausaallonpituudet ovat 505 nm (sivuaallonpituus) ja 480 nm (pääaallonpituus). Korjaus tehdään sekä hemolyysin että lipemian absorptiolle, minkä avulla minimoidaan mittausalueiden päällekkäisyydestä johtuvat tekijät. Lipemian ja hemolyysin absorptaatiot vähennetään ikterian absorptaatiosta, huomioiden mahdolliset laitevalmistajan laitekohtaiset kertoimet. (*BD Diagnostics, 2015, Shin 2014; Roche 2009*)

Kokoverestä visuaalisesti havaittavat lipidipitoisuudet ylittävät 1000 mg/dl (11,3 mmol/l). Vastaavat pitoisuudet plasmassa ja seerumissa ovat yli 300 mg/dl (3,4 mmol/l). Fotometrisesti lipemia mitataan aallonpituuksilla, jotka ylittävät 600 nm (esim. 660 tai 700 nm). **cobas®** 8000 modular analyzer series -analysaattorien lipemian mittausaallonpituudet ovat 700 nm (sivuaallonpituus) ja 660 nm (pääaallonpituus). Lipemian mittausalueella ei ole häiriötä hemolyysistä tai ikteriasta, joten saadusta tulosta ei tarvitse korjata muilla tekijöillä. (*Nikolac 2014; Ganvey 2003; Roche 2009*)

Kuvassa 5 on esitetty aallonpituudet hemolyysille, ikterialle ja lipemialle (Roche 2009).



Kuva 5. HIL:n mittausaallonpituudet (Roche 2009).

4.1.3. Deltatarkistus

Deltatarkistus on osa laadullista seuranta ja sillä tarkoitetaan saadun tuloksen vertaamista potilaan yhteen tai useampaan edelliseen tulokseen. Deltatarkistukselle voidaan asettaa rajat analyytti- ja jopa potilasryhmäkohtaisesti.

Deltamuutosten neljä perinteistä mahdollista ilmaisu- tai laskutapaa ovat seuraavat:

- 1) Deltamuutos absoluuttisena lukuarvona = Saatu arvo – edellinen arvo
- 2) Deltamuutos % = Deltamuutos absoluuttisena lukuarvona / saatu arvo x 100
- 3) Deltamuutos tietyllä ajanjaksolla = (Deltamuutos absoluuttisena lukuarvona / kulunut ajanjakso)
- 4) Suhdemuutos = Deltamuutos % / kulunut ajanjakso

Kuluneella ajanjaksolla tarkoitetaan tutkimuskohtaista aikayksikköä, minä aikana potilaan edelliset tulokset huomioidaan laskennassa. Kliinisten laboratorioiden tulee itse määrittellä tutkimuskohtainen tai potilasryhmäkohtainen ajanjakso sekä se, miten ja millä tavoin deltatarkistusta halutaan laboratoriossa hyödyntää. Deltatarkistuksen avulla voidaan joko estää tiettyjen tulosten autovalidoituminen tai vapauttaa muiden sääntöjen vuoksi kiinnijääneet tulokset deltatarkistukseen pohjautuen.

Deltatarkistuksen rajoituksena on se, ettei potilaan aikaisempi tulos ole läheskään aina saatavilla. (Krasowski 2014b; Bowen 2011; Park 2012)

Deltatarkistuksen avulla voidaan saada kiinni laboratorion satunnaisia virheitä näytteenotosta analytiikkaan, kun deltatarkistusta käytetään autovalidoitumisen estoon (ts. näytteen tulos, joka olisi muiden sääntöjen perusteella hyväksyttävä, jää kiinni deltasäännön johdosta). Tällöin kahdesta eri näytteestä saatu tulostason muutos ei vastaa potilaan kliinistä kuvaa. Deltatarkistuksen avulla estetään tulosten automaattinen vapautuminen ja tulokset/näytteet tulee tarkistaa manuaalisesti. Joskus deltatarkistus voi olla ainoa tapa päästä kiinni näytesekaannuksiin, joissa näyte on otettu väärältä henkilöltä, väärällä läheteellä tai, jos putket on tarroitettu väärin. Myös laite- tai reagenssipoikkeamat, jotka eivät ole systemaattisia vaan satunnaisia, voidaan saada kiinni deltatarkistuksella. Tällöin näytteitä edeltävät kontrollit ovat olleet rajoissa, mutta yksittäisten näytteiden kohdalla saatu tulos onkin saattanut olla poikkeavan matala tai korkea, vaikka tulos on ollut hyväksyntärajojen sisällä. Näyte uusitaan rinnakkaislaitteella tuloksen oikeellisuuden varmentamiseksi ja tarvittaessa tutkitaan toinen, erillinen näyte potilaasta. Deltatarkistussäännöt tulee miettiä tarkasti ja perustellusti. Sääntöjen tulee olla sellaiset, että ne edesauttavat virheiden ja poikkeamien kiinnijäämistä. Mikäli säännöt asetetaan liian tiukalle, kadotetaan autovalidoinnin hyöty, koska manuaalisen käsittelyn osuus nousee merkitsevästi. (Kim 1990; Park 2012; Krasowski 2014b)

Toinen tapa hyödyntää deltatarkistusta on vapauttaa muiden sääntöjen vuoksi kiinnijääneitä näytetuloksia deltatarkistussääntöihin pohjautuen. Deltatarkistuksen avulla voidaan siis perustellusti kasvattaa autovalidointiastetta. Kun näytteen tulos on jäänyt kiinni hyväksyntärajojen vuoksi, mutta tulos vastaa potilaan aikaisemman näytteen tulosta asetettujen deltatarkistussääntöjen mukaisesti, voidaan tulos vapauttaa automaattisesti. Ns. poikkeava tulos vastaa potilaalle odotettua tilaa, vaikka tulos onkin hyväksyntärajojen ulkopuolella. (Lacher 1988; Kim 1990; Park 2012)

Deltatarkistussääntöön soveltuvan raja-arvon laskemiseen voidaan käyttää merkitsevän muutosarvon (RCV) laskentakaavaa (kaava 1).

$$RCV = 2^{0.5} \times Z (CV_A^2 + CV_1^2)^{0.5} \quad (1)$$

,missä CV_A on Analyttinen variaatio (analytical variation) ja CV_1 on biologinen variaatio (biological variation) tai yksilön sisäinen variaatio (intra-individual variation). Z on merkitsevyys aste, jolloin $Z = 2,58$ (99 % luottamusväli) ja $Z = 1,96$ (95 % luottamusväli). (Westgard 2016; Krasowski 2014b)

Tyypillisiä CV_1 -arvoja on löydettävissä mm. Westgard:n sivustoilta, joita ovat päivittäneet asiaan perehtyneet tutkijat vuosittain (<https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>). Lisäksi alan kirjallisuudesta on mahdollista poimia eri analyytteille tyypillisiä CV_1 -arvoja. Analyyttisen variaation (CV_A^2) -arvot vaihtelevat hieman tutkimusten mukaisesti, mutta arvojen uskotaan kuitenkin olevan karkeasti oikeita, eri lähteiden arvot ovat monesti samaa suuruusluokkaa (esim. *Krasowski 2014b*; *Montagnana 2013*). Karkeasti on myös laskettavissa, että CV_A on $0,5 \times CV_1$. Optimaalisessa tapauksessa CV_A on $0,25 \times CV_1$ ja vastaavuuden tulisi olla vähintään $0,75 \times CV_1$. (*Westgard 2016*; *Calleja 2014*; *Cotlove 1970*)

Esimerkkinä albumiinille, saadaan seuraava RCV-arvo; Albumiinin CV_A on 2 % pitoisuudella 30 g/l (*Krasowski 2014b*). CV_1 saadaan Westgardin sivustoilta, jolloin

$$RCV\ 99\ \% \text{ on: } 2^{0,5} \times 2,58 (2^2 + 3,22^2)^{0,5} = 1,42 \times 2,58 \times 3,79 = 13,89\ \%.$$

Asettamalla rajat 13,9 % saadaan todelliseksi muutokseksi noin 4 g/l pitoisuusalueella 30 g/l.

Yksilölliset analyyttikohtaiset indeksit kuvaavat, mitkä analyytit vaihtelevat eli varioivat todennäköisesti eniten potilaassa, yksilössä.

Yksilöllisen variaation suhde lasketaan kaavalla 2:

$$CV_1 / CV_G \quad (2)$$

Kaava 2. CV_1 on biologinen variaation tai yksilön sisäinen ja CV_G yksilöiden välinen variaatio.

Suhde $<0,6$ merkitsee, että analyytin tulokset ovat hyvin samanlaisia yksilön sisällä normaalitilanteessa (pieni variaatio), mutta ne voivat kuitenkin vaihdella yksilöiden välillä. Esimerkkinä Westgardin sivustoihin pohjautuvista luvuista mainittakoon eri analyyttien laskennallisia indeksilukuja: albumiini 0,67, C-peptidi 0,72, kokonaiskolesterol 0,39 sekä virtsan kreatiniini 0,9. Tiettyjä analyyttejä, joilla tiedetään olevan pieni yksilön sisäinen variaatio, voidaan käyttää deltatarkistuksen toimivuuden tarkistamiseen. Tällaisia ovat mm. alkalinen fosfataasi, bilirubiini sekä kreatiniini. (*Westgard 2016*; *Ricos 1999*; *Fraser 2002*; *Krasowski 2014b*)

Deltatarkistussäännön aktivoituessa ja epäiltäessä näytesekaannusta tai virhettä näytteenotossa, tulisi pyytää potilaasta uusi näyte. Deltatarkistussäännön aktivoituminen saattaa myös indikoida potilaan heikentynyttä tilaa, johon tulee reagoida kiireellisesti ja varmentaa tulos uudella näytteellä. Toisinaan potilas ei ole enää

sairaalassa tai heti tavoitettavissa, joten joudutaan harkitsemaan erikseen potilaan pyytämistä takaisin näytteenottoon. Tieto siitä, millaiset muutokset ovat tyypillisiä tietyissä patologisissa tiloissa helpottaa tuloksen oikeellisuuden arviointia. (Saarna 2011; Taanila 2011; Straseski 2015)

Deltatarkistussääntöjen laatimisessa olisi hyvä hyödyntää olemassa olevaa potilasaineistoa, kirjallisuutta, referenssikäyttäjiä sekä klinikoiden arvioita. Laajan potilasaineiston avulla on mahdollista laskennallisesti arvioida tutkimukselle tyypillinen tulosalue, potilasnäytetulosten tutkimuskohtainen jakauma, kiinnijääneiden tai vapautuneiden potilastulosten määrät valituilla/mietityillä deltatarkistuksen arvoilla (absoluuttiset tai prosentuaaliset). Deltatarkistussäännöt vaihtelevat paljon eri laboratorioiden ja maiden välillä ja niiden hyödyntäminen on ollut suhteellisen vähäistä. Julkaistua tai jaettua tietoa deltatarkistussääntöjen käytöstä on ollut hyvin vähän saatavilla. Sallittujen rajojen asettaminen on haasteellista, jotta ei saada liikaa väärää hylkäämisiä, mutta jotta ei myöskään päästetä läpi kliinisesti merkittäviä poikkeamia. Deltatarkistussäännöt on luotava niin, että ne tukevat klinikkojen toimintaa. (Bowen 2011; Mu-Chin 2011)

4.1.4. Laite- ja menetelmäkohtaiset asetukset ja virheet

Analyysilaitteilla on laitekohtaiset asetukset, jotka tulee huomioida autovalidoinnissa. Laite- ja menetelmävalmistajat valtuuttavat käyttäjän toimimaan tiettyjen valmistajan ilmoittamien toimintatapojen ja ohjeiden mukaisesti, jotta CE-merkin tae säilyy. Laitevalmistajat antavat listauksia analysointilaitteiden tai automaation antamista varoituksista ja virheistä. Virheisiin ja vikatilanteisiin liittyviä hälytyksiä on paljon ja koodit ovat automaatiolinjastokohtaisia. Hälytykset ovat luonteeltaan eri tasoisia; osin ilmoitusluotoisia, osin toimenpiteitä vaativa ja osin toiminnan / analytiikan keskeyttävää. (Roche 2015)

Järjestelmän tulisi antaa virheilmoitus teknisistä poikkeamista; näytteiden esikäsittelystä tulosten mittaukseen ja tuloksen ilmoittamiseen asti. Nykypäivän analysointilaitteissa on yhä enemmän tunnistukseen ja varmistukseen liittyviä sekä mekaanisia komponentteja kuten sensorit että laskentaan perustuvia algoritmeja, mitkä mahdollistavat yhä tarkemman virheiden tunnistuksen. Tunnistaminen voi perustua paineeseen (paine-eroon), tilavuuteen, tietyn toiminnon kestoon ajallisesti, pulssien pituuteen tai mekaaniseen toimintoon. Näistä virheentunnistamiskeinoista huolimatta

tunnistamatta jää ennalta määrittelemättömiä virhetiloja, mitkä havaitaan vasta analyysilaitteistoa rutiinisti käyttävän laboratoriohenkilökunnan toimesta. Toisinaan poikkeamat havaitaan harmillisesti niin, että virheellisiä tuloksia on mennyt potilaalle asti. Yhteistyö käyttäjän ja valmistajan välillä takaa analyysilaitteiston käyttäjälähtöisen kehitystyön. (Roche 2015; Deetz 2012; Straseski 2015)

Laitevalmistajien tulisi antaa virheistä listausta käyttäjille. Järjestelmän toiminnan kannalta olisi selkeää, mikäli laitteen antamat virheet esiintyisivät tulosluettelossa aina samassa paikassa. Paikka voi olla esimerkiksi tietty lausekekohta, sarake tai kenttä, jolloin itse hälytyksen muodolla ei ole merkitystä vaan sillä, että määriteltynä kohtaan tulee ylipäättään ilmoitus, kommentti tai hälytys. Tämä yksinkertaistaa hälytysten automaattista siirtoa järjestelmien välillä sekä helpottaa ohjeistuksen laadintaa työpisteelle. (Roche 2015; Deetz 2012; Straseski 2015; Krasowski 2014a)

4.1.5. Kalibrointi- ja kontrollisäännöt

Kalibrointikriteerit ovat laite- ja menetelmäkohtaisia ja ne perustuvat valmistajan ilmoittamiin tietoihin. Valmistaja ilmoittaa kalibrointikriteerit esimerkiksi pakkausselosteissa. **cobas®** 8000 modular analyzer series -analysaattoreissa kalibroinnit ovat menetelmäkohtaisia ja kalibroinnin tulokset ovat joko automaattisesti hyväksytyt tai hylätyt. Kalibroinnin menetelmäkohtaiset kriteerit on ilmoitettu menetelmätiedoissa. Ainoastaan hyväksytty kalibrointi mahdollistaa kontrollien ja näytteiden analysoinnin. Mikäli laite havaitsee hylkäyksen kalibroinnissa, pyytää laite uusimaan kalibroinnin. (Roche 2015)

Laboratoriot määrittelevät itse, kuinka usein kontrolleja ajetaan, käytetäänkö laitevalmistajan vai laitevalmistajasta riippumattomia kontrolleja, ja kuinka monta eri tasoista kontrollia ajetaan. Kontrollien hyväksymisrajat voidaan useimmiten asettaa laitteelle tai välitietojärjestelmään. (Roche 2015; Ricos 1999; Bowen 2011)

Kontrollien seuranta tulee tehdä systemaattisesti niin, että kontrollien tiedot tarkistetaan laitteelta, sitä ohjaavalta välitietojärjestelmästä, LIS:stä tai muusta kontrolliohjelmasta säännöllisesti. Kontrollien tarkastussäännöissä noudatetaan valmiita laadullisia seurantatapoja, joista mainittakoon esimerkkinä Westgard-säännöt. Jokaisen laboratorion tulee spesifioida käytettävät tarkistussäännöt sekä kontrollikäytännöt. Kontrollien hyväksymisrajojen ylityksiin tai alituksiin tulee reagoida tarkastussääntöjen mukaisesti ja tehdä tarvittavat korjaavat toimenpiteet. Potilasnäytteitä ei tule hyväksyä

tai vapauttaa potilastietojärjestelmään ennen hyväksytysti analysoituja kontrolleja. (Roche 2015; Ricos 1999; Bowen 2011; Torke 2005)

4.1.6. *Uusintatulokset ja automaattilaskenta*

Tiettyjen potilasnäytteiden kohdalla tulos voi vaatia välitöntä jatkokäsittelyä, jolloin tarvitaan uusinta- ja/tai lisäpyyntöjä. Uusintapyyntönä tehdään sama tutkimus uudelleen samasta näytteestä. Uusintatutkimus voidaan tehdä samasta, pienemmästä tai suuremmasta näytetilavuudesta (rerun). Optimaalisessa tapauksessa uusintapyyntö muodostuu näytteelle välitietojärjestelmän tai potilastietojärjestelmän kautta automaattisesti ja analysaattori tekee vaadittavat tutkimukset uudelleen. Lisäpyyntönä voi olla myös toinen tutkimus, jolloin primaaritutkimuksen tuloksen ylittäessä tai alittaessa tietyt rajat, pyydetään toinen tutkimus eli ns. jatkotutkimus (reflex). Jotkin tutkimukset vaativat useita erillisiä tutkimustuloksia, jotta tarvittavat laskutoimitukset voidaan viedä loppuun ja antaa näytteelle lopullinen tulos potilastietojärjestelmään. Myös näissä tapauksessa tietojärjestelmä jää odottamaan seuraavaa tulosta ennen lopullisen tuloksen muodostamista ja tuloksen vapauttamista seuraavaan tietojärjestelmään. (Crolla 2003; Roche 2015)

Autovalidointiin on usein liitetty myös ehtolausekkeellisia tai automaattilaskentaan perustuvia sääntöjä. Toimiessaan hyvin ne mahdollistavat joustavat näyteuusinnat ja tulosvarmistukset. Ehtosäännöistä mainittakoon konjugoituneen bilirubiinin tuloksen ollessa yli saman näytteen kokonaisbilirubiinin tai albumiinin tuloksen ollessa yli kokonaisproteiini, tulee näytteen tulos jäädä kiinni. Laskutoimintoihin perustuvia tutkimuksia ovat mm. hemoglobiini A1c (HbA1c) -, kokoveren folaatti (fE-folaat) - sekä erityyppiset glomerulussuodosnopeus -tutkimukset. Lopulliset laskutoiminnot suoritetaan loppuun, kun kaikki välitulokset ovat saatavilla. (Person 2011; Krasowski 2014a; Roche 2015)

5. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkimuksen tavoitteena on selvittää autovalidointiaste sekä autovalidointisääntöjen toteutuminen Päijät-Hämeen hyvinvointikuntayhtymän laboratoriopalveluiden kliinisen kemian laboratoriossa. Autovalidointiastetta ei ollut aikaisemmin määritetty laboratoriossa. Säännöt oli validoitu/verifiointi käyttöönottovaiheessa, mutta niiden erillistä tarkastelua ei oltu suoritettu käyttöönottovaiheen jälkeen.

Autovalidoinnista, asetetuista autovalidointisäännöistä sekä autovalidointiasteista on saatavilla suhteellisen vähän julkaistua tietoa. Saatavilla olevien julkaisujen perusteella tavoitteeksi asetettiin että, jos tutkimustuloksista voitaisiin hyväksyä 95 % automaattisesti, katsottaisiin autovalidoinnin tukevan analyysiprosessin toimintaa. Tavoitteeksi asetettiin siis 95 % tutkimuskohtainen autovalidointiaste. Alhaisen autovalidointiasteen alaiset tutkimukset arvioitaisiin ja mietittäisiin, miten autovalidoinnin tulisi toimia tai miten sitä voisi hyödyntää paremmin.

Työn tavoitteena on selvittää kiinnijääneiden eli autovalidoinnin ulkopuolelle jääneiden näytetulosten syyt, jotta niihin voitaisiin kiinnittää huomiota ja tarvittaessa yhdenmukaistaa sekä päivittää ohjeistusta näiden näytteiden ja tulosten suhteen. Lisäksi selvitetään, miten laite- tai menetelmäkohtaiset ongelmat vaikuttavat analyysiprosessiin, kun prosessia ei hidasta suurempi laiterikko (laite tai menetelmä kokonaan pois käytöstä), vaan ainoastaan yksittäiset laite-, menetelmä- tai näytekohtaiset virhe- tai vikatilanteet.

Tutkimuksen tarkoituksena on hyödyntää ja verrata eri tietojärjestelmien otantoja, koska laajempia otantoja ei oltu aikaisemmin otettu välitietojärjestelmästä. Välitietojärjestelmän hakutoimintojen toimivuudesta tai järjestelmän asettamista rajauksista / rajoitteista hakuja tehtäessä ei ollut tietoa. Myöskään hakutoiminnoilla saaduista listauksista, listausten sisältämistä tiedoista tai rakenteista ei ollut etukäteen tietoa. Ei myöskään siitä, miten välitietojärjestelmä luokittelee tulokset tai tuloksia koskevat toimittoja (hälytykset, virheet, uusinnat jne).

Työssä esiin tulevat epäselvyydet näytteiden tulosten luokittelussa, tapahtumaketjussa tai tulokinnassa selvitetään yksityiskohtaisesti. Automaattisen autovalidoinnin ulkopuolelle jäävien näytteiden tulokset ja historiatiedot tarkastetaan tarvittaessa välitietojärjestelmästä, mikäli se on ainoa tapa selvittää tarkka syy näytteen tuloksen jäämiselle kiinni. Analyysiprosessissa esiin tuleviin ongelmiin, virheisiin tai tekijöihin, jotka hidastavat tulosten vapautumista kiinnitetään erityistä huomiota.

6. TUTKIMUKSEN TAUSTAA

6.1. Hälytysrajojen taustalaskuja ja viitearvot

Laajoja potilastulosotantoja hyödynnettiin miettimällä hälytysrajojen oikeellisuutta etukäteen. Hälytysrajojen taustatietoina katsottiin tutkimuskohtaisesti laajoista potilastulosotannoista, mitä tuloksen arvoa (hälytysrajan arvoa) laskennallinen tulos vastaisi, jos jakauman päästä otettaisiin tietyn prosentin suuruinen otos, esim. 1 %, 1,5 %, 2 % tai 2,5 % (persentiiliä vastaava pitoisuus). Lisäksi laskettiin, mitä ennalta mietitty hälytysrajan arvo vastaisi prosentuaalisesti otannasta (pitoisuutta vastaava persentiili). Laskennalla pystyttiin ennakoivasti arvioimaan hälytysrajan merkitsevyys mahdollisesti kiinnijäävien potilastulosten kokonaismäärään (liite 1).

Viitearvoja koskevat asetukset oli tehty laboratoriotietojärjestelmään. Samalla, kun analyysilaitteistot vaihtuivat, tehtiin viitearvoja koskeva arviointi. Arvioinnissa pyrittiin selvittämään viitearvojen alkuperä sekä mahdollinen muutostarve, mikäli menetelmän tulostaso tai mittausalueen tiedettiin muuttuvan. Lisäksi tutkittiin myös viitearvoihin ja -rajoihin perustuvaa potilastulosten jakautumista; miten potilastulokset asettuvat viitearvoihin tai -rajoihin nähden (potilastuloksia koskevat viitearvotarkastelut eivät ole tässä työssä esillä).

Viitearvoissa pysyttiin pääosin alkuperäisissä arvoissa tai viiteväleissä, ainoastaan muutamia pienehköjä tutkimuskohtaisia muutoksia tehtiin. Samoina pysyivät K, Na, CRP, LDL, AFOS, Kol, Trigly, HDL sekä Bil. Muutamien kohdalla (T4-V, Gluk, TSH, Krea) tehtiin pieniä tarkennuksia (esim. lasten viitearvoihin / ikäjakaumaan), mutta näillä ei ollut suoranaista merkitystä viitevälin laajuuteen tai maksimiarvoihin. ALAT:n kohdalla viitevälin yläarvoa laskettiin hieman, vastaamaan uuden menetelmän pakkausselosteen viitearvoa sekä vastaamaan tarkistettuja maksa-arvojen viitearvoja (Niemi 2015). Sydänmerkkiainetutkimus muuttui kokonaisuudessaan, sillä aikaisemmin käytössä ollut Troponiini I -tutkimus vaihtui Troponiini T-tutkimukseksi, jolloin myös viitearvot muutettiin vastaamaan uutta menetelmää.

Viitearvot eivät siis suoraan vaikuta autovalidointirajoihin tai hälytyksiin. Mikäli viitearvoja- tai rajoja käytettäisiin autovalidoinnin rajana, olisi kiinnijääviä tai arvioitavia tuloksia paljon. Ei ole käytännössä perusteltua uusia jokaista viiterajojen alittavaa tai ylittävää näytetulosta.

6.2. Kliinikkokysely

Päijät-Hämeessä suunnattiin klinikoille Webropol-kysely ennen uusien laitteiden ja menetelmien käyttöönottoa keväällä 2016. Kyselyssä kartoitettiin klinikkojen mielipiteitä analytiikkaan liittyvissä asioissa. Kyselyn jakelu päätettiin toteuttaa yksikkökohtaisesti siten, että hallintoylilääkäri koordinoi kyselyn jakelun yksiköiden ylilääkäreille, joita ohjeistettiin keskustelemaan asiaa yhdessä yksikön muiden lääkäreiden kanssa. Vastauksia saatiin yksi kappale yksikköä kohden, aihealueittain vaihdellen 5 - 14 kpl. Aihealueina olivat tiettyjen tutkimusten tarpeellisuus (tulisiko tehdä laboratoriossa vai alihankintana), eri tutkimusten vastattavat korkeimmat pitoisuudet (kliininen merkitsevyys), kliiniset hälytysrajat sekä soittorajat.

Kysymyksiä esitettiin tiettyjen tutkimusten tarpeellisuudesta ja kyselyn perusteella mm. ASAT-, CK-MBm ja fenobarbitaali (Fenob) –tutkimukset päätettiin alihankkia ja niitä ei validoitu uusille laitteille. Vastaavasti prokalsitoniini (PCT) - ja aktiivinen transkobalamiiniin sitoutunut B12-vitamiini (B12-TC) -tutkimukset katsottiin tarpeellisiksi ja ne päätettiin verifioida uusille laitteille niin pian kuin mahdollista. B12-TC – tutkimuksen tullessa rutiinikäyttöön luovuttiin kokonais-B12-tutkimuksesta.

Kyselyssä selvitettiin näytteiden manuaalisia lisälaimennustarpeita. Laboratoriossa tehtiin paljon käsityötä korkeita pitoisuuksia omaavien näytteiden laimentamiseksi. Usein kvantitatiivisena vastatuilla korkeilla tuloksilla ei ole kuitenkaan tietyn tason jälkeen merkitystä potilaan hoitoon tai seurantaan. Prosessin sujuvuuden ja näytteiden lyhyemmän läpimenoajan takaamiseksi turhista jatkokäsittelyistä tulisi luopua. Mittausalueen ylittävä tulos tulisi voida vastata muodossa ">xxx", mikäli laboratorion laitteiden antaman ylin vastattava pitoisuus on kliinisesti hyväksyttävä. Kyselyyn pohjautuen seuraavien tutkimusten manuaalisista lisälaimennoksista voitiin luopua: CA12-5 Antigeeni, CA15-3 Antigeeni, CA19-9 Antigeeni, karsinoembryonaalinen antigeeni (CEA), laktaattidehydrogenaasi (LD), natriureettinen peptidi, B-tyypin B-terminaalinen propeptidi (proBNP), plasman folaatti (fP-Folaat), reumafaktori (RF). Tämän katsottiin selkeyttävän työpisteen toimintaa sekä nopeuttavan näytteiden läpimenoaikoja näiden tutkimusten suhteen.

Kliinikkokyselyssä haluttiin selvittää kliinisten hälytysrajojen tarpeellisuus. Kliinisesti merkitsevät rajat sekä niiden muutostarpeet on esitetty liitteessä 2. Soittorajat ja soittojen kiireellisyys oli tärkeä osa kliinikkokyselyä. Saadut vastaukset on esitetty liitteessä 3. Kliiniset hälytysrajat merkitsevät poikkeavaa tulosta, joka on havaittavissa merkintänä järjestelmässä. Kliininen hälytysrajan arvo voi olla sama kuin soittorajan

arvo, mutta käytännössä soittorajan arvot ovat usein kliinisiä rajoja matalampia tai korkeampia ts. suurempia poikkeamia ns. normaaleista arvoista. Soittorajan alittavat tai ylittävät tulokset merkitsevät potilaan tilan kannalta merkitsevän poikkeavaa tulosta ja ne tulee ilmoittaa hoitoyksikköön.

Liitteissä on koottuna muitakin tutkimuksia kuin tässä työssä esiintyviä, jotta kliinikkokyselyn vastauksista ja yhteenvedoista saa selkeän kokonaiskuvan. Yhteenvedoista voidaan havaita, etteivät suuret muutokset olleet tässä vaiheessa mahdollisia. Sekä kliiniset hälytysrajat että soittorajat katsottiin tarpeellisiksi ja muutostoiveet olivat pieniä. Effic ja Lifecare –järjestelmissä näiden rajojen ylitykset sekä hälytykset jäivät järjestelmässä helposti huomiotta, koska niihin ei ole pystytty rakentamaan klinikkojen tai osastojen tarpeiden mukaisia automaattisia hälytystoimintoja. Aikaisemmin Lahdessa käytössä olleessa Pegasos-potilastietojärjestelmässä poikkeavien tulosten hälytykset toimivat klinikkojen ja osastojen tarpeiden mukaisesti, joten silloin soittotarvetta ei ollut Pegasosta käyttäville hoitoyksiköille. Järjestelmämuutosten myötä soittotarve aktivoitui myös näihin paikkoihin. Kyselyn yhteenvetona päätettiin, ettei soittorajoja muutettu ainakaan uuden laitteiston käyttöönoton alkuvaiheessa, koska saatujen eriävien vastausten perusteella konsensusta ei voitu tehdä.

6.3. Tutkimuksen eettisyys

Työssä käytettiin Rochen laitteiden välitietojärjestelmä **ciTm:n** aineistoa sekä laboratoriotietojärjestelmä Effican aineistoa, mistä satunnaisesti poimittiin hakuehtojen mukaisesti tietyn aikavälin tuloksia. Otannat olivat sattumanvaraisia ja ne käsittivät noin 1000 tulosta per analyysi. Työssä käytetyssä materiaalissa ei esiinny potilas- tai henkilötietoviitteitä. Erillistä eettisen toimikunnan lupaa ei näin ollen tarvittu.

7. MATERIAALIT JA MENETELMÄT

7.1. Käytetty laitteisto ja tietojärjestelmät

Työssä arvioitiin Rochen **cobas®** 8000 modular analyzer series -automaation validointisääntöjä Päijät-Hämeen hyvinvointikuntayhtymän laboratoriopalveluissa. Rochen välitietojärjestelmään (**cobas IT** middleware, **cITm**, v. 1.07.01) oli yhdistetty näytteiden esikäsittelyautomaatio (**cobas®** 8100 automated workflow series) ja kaksi erilaista analysaattorien kokoonpanoa (**cobas®** 8000 modular analyzer series) näytteiden analysointiin. Käytössä olevat automaattiset analysaattorit koostuivat kemian yksiköistä **cobas c** 702 ja **cobas c** 502, immunokemian yksiköistä **cobas e** 602 sekä ioniselektiivinen elektrodi (ISE) -yksiköistä. Analysaattorien kokoonpanosta ensimmäinen sisälsi yhden ioniselektiivinen elektrodi (ISE) -yksikön, yhden **cobas c** 702 -yksikön, yhden **cobas c** 502 -yksikön sekä yhden **cobas e** 602 -yksikön. Kokoonpanoista toinen sisälsi yhden ioniselektiivinen elektrodi (ISE) -yksikön, **cobas c** 702 -yksikön sekä kaksi **cobas e** 602 -yksikköä. Analysaattorit toimivat toistensa rinnakkaislaitteina (myös varalaitteina) mahdollisuuksien mukaan. Useimmat testit oli kahdennettu kahdelle eri analysaattorille. Näytteidenkäsittelyrata ohjasi näytteet varaustilanteen, vian, ruuhkan sekä käytössä olevien testien ja reagenssin mukaisesti analysaattoreille. Radan toimiessa optimaalisesti näytteet kulkeutuivat automaattisesti näytteiden syöttöpäästä analyysilaitteistolle tutkittavaksi ja siitä edelleen poistotelineisiin arkistoistavaksi ja hävitettäväksi. Autovalidointi mahdollisti sen, että suurin osa tuloksista vapautui asetettujen sääntöjen mukaisesti automaattisesti välitietojärjestelmään (**cITm**) ja siitä edelleen Effica -laboratoriotietojärjestelmään (Effica Laboratorio v.2013, v.4.2) sekä potilastietojärjestelmään.

7.2. Valitut tutkimukset ja otantojen perustat

Työhön valittiin tutkimukset, joita tehdään Rochen analysaattoreilla (**cobas®** 8000 modular analyzer series) määrällisesti eniten. Autovalidointiastetta ei ollut aikaisemmin määritetty. Lisäksi haluttiin varmentaa, että jokainen autovalidoinnin ulkopuolelle jäänyt näyte on jäänyt kiinni oikein perustein ja siltä osin autovalidointisääntöjen toteutuminen tulisi tarkastettua työssä esiintyvien tutkimusten osalta.

Raportit ajettiin otantatutkimuksen mukaisesti, jolloin tavoitteena on tehdä luotettavia perusjoukkoa koskevia johtopäätöksiä tutkimalla valittua ja sopivankokoista osaa perusjoukkoa. Otantojen aloitus tehtiin satunnaisesti valitusta kohdasta (ajanhetkestä) ja sen jälkeen otantoihin valittiin systemaattisesti mittapisteitä (kaikki tulokset) tietyllä ajanjaksolla. Otannoissa pyrittiin huomiomaan, että otantojen laajuudet ovat riittävät ja ettei virheellisyyttä koidu esimerkiksi valikoitujen kellonaikojen, viikonaikojen, vuodenaikojen tai muiden tekijöiden johdosta, jotka voisivat olla haitallisia tutkimustulosten yleistettävyyden kannalta. Muutamia laajempia satunnaisotantoja verrattiin karkeasti keskenään ja todettiin, ettei merkittäviä poikkeavuuksia esiinny ja työhön valittu otanta vastaa normaalia rutiinitoimintaa ja tuloksissa on ns. normaaleja laitevirheitä, mutta ei kokonaisvaltaisia laiterikkoja.

Otannaksi valittiin tutkimukset, joita oli tehty maaliskuussa 2017 lukumäärällisesti eniten. Lukumääräiset otannat korreloivat hyvin koko vuonna 2016 tehtyihin tutkimuksiin (samoja tutkimuksia tehty eniten). Tutkimus 6128 B-HbA1c jätettiin työstä pois, koska HbA1c- tutkimus muodostuu välitietojärjestelmässä kahdesta parametrasta, joiden avulla lopullinen HbA1c -tulos lasketaan. Näin ollen sen hakuehdot olisivat olleet muihin tutkimuksiin verrattuna poikkeavat. Työhön saatiin mukaan tutkimuksia eri yksiköiltä; kemian **cobas c 702**, immunokemian **cobas e 602** sekä ioniselektiivinen elektrodi (ISE).

Työhön valikoitui 15 eri tutkimuksen plasma- tai paastoplasmanäytteitä (P- tai fP-); kreatiniini (Krea), kalium (K), natrium (Na), C-reaktiivinen proteiini (CRP), alaniiniaminotransferaasi (ALAT), tyreotropiini (TSH), kolesterolin low density lipoproteiinit (Kol-LDL), glukoosi (Gluk), kolesterolin (Kol), triglyseridit (Trigly), kolesterolin high density lipoproteiinit (Kol-HDL), alkalinen fosfataasi (AFOS), tyroksiini vapaa (T4-V), bilirubiini (Bil) sekä troponiini T (TnT). Nämä 15 yleisintä kemian ja immunokemian tutkimusta muodostavat noin 60 % kaikista laboratoriossa tehtävien tutkimusten määrästä. Tutkimusten lyhenteissä on käytetty laboratoriotietojärjestelmän mukaisia lyhenteitä ja tehtyjen tutkimusten lukumäärät on ilmoitettu taulukossa 1.

Taulukko 1. Maaliskuussa 2017 Rochen analysaattoreilla (**cobas®** 8000 modular analyzer series) tehdyt yleisimmät tutkimukset ja niiden lukumäärät.

Tutkimus	Tehtyjen tutkimusten lkm / kk	Laitteen yksikkö
4600 P -Krea	18 742	c 702
1999 P -K	16 315	ISE
3622 P -Na	16 076	ISE
4594 P -CRP	14 183	c 702
1024 P -ALAT	9 857	c 702
4831 P -TSH	5 370	e 602
4599 fP-Kol-LDL	5 118	c 702
1468 fP-Gluk	5 064	c 702
4515 fP-Kol	4 907	c 702
4568 fP-Trigly	4 773	c 702
4516 fP-Kol-HDL	4 700	c 702
4587 P -AFOS	4 619	c 702
4832 P -T4-V	3 397	e 602
4592 P -Bil	2 299	c 702
4532 P -TnT	2 172	e 602

Tutkimuksista, joita tehtiin yli 4 000 tutkimusta per kuukausi, otettiin kaksi erillistä otantaa. Näitä tutkimuksia olivat: Krea, K, Na, CRP, ALAT, TSH, Kol-LDL, Gluk, Kol, Trigly, Kol-HDL sekä AFOS. Tutkimuksista, joita oli lukumääräisesti alle 4 000 kpl / kk, otettiin vain yksi otanta, koska näistä tutkimuksista ei ollut mahdollista ottaa kahden viikon aikaikkunassa kahta erillistä n. 1000 tuloksen otantaa ilman ajanjaksojen päällekkäisyyttä. Näitä tutkimuksia olivat T4-V, Bil sekä TnT. Näiden kohdalla hakuehtona käytetty ajanjakso oli Bil: 18.4-28.4.2017 (11 pvä), TnT: 18.4 – 28.4.2017 (11 pvä) sekä T4-V: 18.4-25.4 (8 pvä).

7.3. Potilastulosten haku eri järjestelmistä

Tässä työssä otettiin potilastulosotantoja sekä välitietojärjestelmästä että laboratoriotietojärjestelmästä.

Tulosten siirtymisen toimivuus oli todennettu tietojärjestelmien validoinnissa, joten sitä ei tarkastella tässä työssä enempää.

7.3.1. Otannat välitietojärjestelmästä

Tutkimuskohtaisissa hauissa pyrittiin saamaan yhtäjaksoinen potilastulosotanta (alkuajankohdasta loppumisajankohtaan) niin, että otannan koko on noin 1000 kpl tulosta. Tarvittavan ajanjakson pituus arvioitiin tutkimuskohtaisesti kokonaisissa päivissä (kellonajoilla aloituksena 00:00 ja lopetuksena 23:59). Ajanjaksoksi pyrittiin valitsemaan jakso, joka kuvaa normaalia rutiinitoimintaa, sisältäen mahdollisimman paljon arkipäiviä ilman suurempia laiterikkoja niin, että laite tai menetelmä olisi ollut pois käytöstä. Ajanjaksoksi valittiin hakupäivästä takautuvasti maksimissaan ajanjakso kahden viikon päähän. Välitietojärjestelmästä **cITm**:stä oli mahdollista tarkistaa näytteiden yksityiskohtaisia tietoja kahden viikon ajan, mille ajanjaksolle oli mahdollista sovittaa tulosten määrästä riippuen yksi tai kaksi erillistä n. 1000 tuloksen otantaa. **cITm** tallentaa näytekohtaiset tiedot 120 päivän ajan, mutta tarkennetut tiedot oli mahdollista saada esille vain kahden viikon ajan hakutoimintoja käyttäen. Tässä työssä tehtyjen pääasiallisten hakutoimintojen jälkeen tarkennettujen näytetietojen saatavuus **cITm**:ssä on muuttunut kahdesta viikosta 120 päivään **cITm**:n ohjelmistopäivitysten myötä. Tämä mahdollistaa jatkossa pidemmän hakuajanjakson, kunhan haettavien tulosten kokonaislukumäärän raja ei ylitä (ks. seuraava kappale).

cITm-järjestelmästä on mahdollista tehdä hakuja niin, että yhteen hakuun sisältyy enimmillään 2000 tietoa, esimerkiksi tutkimuskohtaista tulosta. Mikäli hakuun sisältyy enemmän tietoa, ilmoittaa järjestelmä maksimimäärän ylityksestä. Ilmoituksessa ei ole kuitenkaan tarkennusta, mitkä tiedot on jätetty saadun tietolistauksen ulkopuolelle. Hakuehdot tulee siis asettaa ennakoivasti niin, ettei 2000 tietoa ylitä.

cITm:n haussa käytettiin suodattimena seuraavia ehtoja (tekstit **cITm**:n kentissä): testiä (=on yhtä kuin) sekä näytteenottopäiviä; ensimmäinen näytteenottopäivä (=on yhtä kuin) sekä viimeinen näytteenottopäivä (=on yhtä kuin). Tällöin ohjelma antoi halutusti nousevana tai laskevana näyte ID:hen (näytenumeroon) perustuvan tuloslistauksen.

Listauksessa näkyi näyte ID:n lisäksi testi, tulos, mittayksikkö, validoinnin tila, edellinen tulos (jos saatavilla) sekä tuloksen päiväys. Lisätietoa validoinnin tilasta ja virhe- tai käsittelyinformaatiosta oli mahdollista tarkastella näytekohtaisesti historiatiedoista.

7.3.2. Otannat potilastietojärjestelmästä

Effican raportointipuolelta käytettiin valmista raporttipohjaa. Tutkimuksen numeroon tai lyhenteeseen sekä näytteenottoaikaan perustuen haku (Effican kentissä olevien tekstien mukaisesti): Nottoaika alkaen ja Nottoaika päättyen sekä Tutkimuksen nro tai lyh.

7.3.2.1. Effican otantojen validiteetti

Potilastietojärjestelmän otannoista haluttiin varmentaa, ettei työhön valittu ajanjakso vaikuttanut merkittävästi hälytysrajojen ylittäviin tai alittaviin tuloksiin esimerkiksi menetelmästä johtuvasta tasovaihtelusta johtuen. Life Care (Effic v.14.3.0) -ohjelmasta otettiin tässä työssä esiintyviä pääotantoja myöhemmin (02/03-2018) erillisiä otantoja seurantalialta. Otettujen otantojen keskiarvoja (ka) ja mediaaneja (med) verrattiin alkuperäisiin Effican otantoihin (liite 4). Niiden menetelmien kohdalla, joissa havaittiin poikkeamaa, selvitettiin syy. Ja näistä otannoista tarkasteltiin otantojen matalia ja korkeita tuloksia (10-20 näytettä sekä matalia että korkeita). Selvityksellä varmennetaan, ettei otantojen ajanjaksolla ollut merkitsevästi poikkeavaa vaikutusta hälytysrajojen alittaviin tai ylittäviin tuloksiin lukumääräisesti (% -osuus otannasta) vaan alun perin otetut otannat olivat edustavia.

7.4. Autovalidointisääntöjen asettaminen

Hälytysrajat asetettiin Rochen **cobas®** 8000 modular analyzer series -analysaattoreita ohjaavaan välitietojärjestelmään **cITm**:iin analyysilaitteiston uusimisen yhteydessä. Tutkimuksen tekohetken asetukset **cITm**:ssä on kuvattu seuraavissa kappaleissa.

7.4.1. Validointialue, kriittinen alue sekä soittorajat

cITm:iin on mahdollista asettaa testikohtainen mittausalueeseen perustuva validointialue (Validation Range). Roche **cobas®** 8000 modular analyzer series -kemian yksiköiden validointialueessa on huomioitu laitteen automaattisesti tekemän uusinnan laimennos. Matalilla pitoisuuksilla automaattinen uusinta tapahtuu käyttämällä suurempaa näytetilavuutta. Immunokemian yksiköiden validointialueessa on huomioitu mahdollinen käsilaimennos, mikäli laite ei tee uusintaa automaattisesti. Tiettyjen analyyttien kohdalla voidaan haluta vielä lisälaimennos, jos jo automaattisesti laimennettu tulos on edelleen mittausalueen ulkopuolella. Tällöin välitietojärjestelmään voidaan asettaa kommentti tai kehote lisälaimennostarpeelle käyttäjän nähtäväksi. Validointialueen ulkopuolella oleva tulos jää kiinni huomautuksella.

Validointialueen lisäksi **cITm**:iin voidaan laittaa kriittisen alueen rajat (Critical Range), mitkä ovat validointialueen sisällä ja niitä voidaan käyttää hälytysrajojen lisämäärittelyyn. Kriittisen alueen alittavat tai ylittävät tulokset jäävät kiinni.

Kriittisen alueen ja validointialueen lisäksi **cITm**:iin voidaan asettaa kolmannet rajat. Näistä käytetään **cITm**:ssä nimikettä normaali alue (Normal Range). Esimerkiksi soittorajat voidaan määrittellä nimikkeellä normaali alue. Myös viitearvot- ja alueet voidaan halutessa määrittää normaali alue -nimikkeelle, erityisesti silloin, jos niitä ei ole laitettu potilastietojärjestelmään. Käyttäjä voi siis itse määrittellä, mitä haluaa ko. nimikkeen alle laittaa. Koska normaali alue- nimikettä ei ollut tarvetta PHSOTEY:ssä käyttää viitearvoille, voitiin sitä hyödyntää soittoraja-määrittelyille.

Rajojen (alueen) ylityksen tai alituksen kohdalla **cITm** antaa hälytyksen (hälytys, huomautus tai kommentti), jolloin saatu tulos ei vapaudu automaattisesti. Hälytyksen saaneet tulokset jäävät näin käyttäjän arvioitavaksi ja validoitavaksi, esimerkkinä hälytys "Hälytysrajojen ulkopuolella, analysoi uudelleen". Tällöin joko **cITm** tai käyttäjä tekee automaattisesti uusintapyyntönsä analysaattorille sääntöjen mukaisesti.

Rajoista esimerkkinä glukoosi:

- validointialue on menetelmän mittausalue sisältäen laimennoksen, 0,11 - 83,20 mmol/l.
- kriittinen alue sisältää matalan ja korkean hälytysrajan, 3,20 – 16,00 mmol/l
- soittorajat (hyödynnetään normaalialue -nimikettä), 2,5 – 30 mmol/l (jolloin < 2,5 tulokset tai > 30 tulokset soitetaan)

Edellä mainittujen rajojen lisäksi on mahdollista asettaa vielä ns. käyttäjän määrittämä alue (User-Defined Range), minkä avulla voidaan rajata mittausaluetta. Tätä ylimääräistä rajaa voidaan esimerkiksi käyttää varmennuksena, ettei virheellisen alhaisia tai korkeita tuloksia vapaudu automaattisesti.

Taulukossa 2 on esitetty Roche **cobas**® 8000 modular analyzer series -analysaattoreiden mittausalueet, PHSOTey:ssä käytettävät hälytys- sekä soittorajat tilastohakujen tekohetkellä. Taulukossa 3 on esitetty tutkimuskohtaiset asetukset **cITm**:ssä.

Taulukossa 2 esiintyvät mittausaluetta ja laimennosta koskevat sarakkeet: Mittausalueen alittavat uusitaan aina automaattisesti, uusintaan johtava mittausalueen alaraja on merkitty myös hälytysraja-sarakkeeseen. Mittausalueen alittavat tulokset muutetaan Efficassa muotoon "<XX". Osalle tutkimuksista on käytössä matalilla pitoisuuksilla automaattinen uusinta suurempaa näytetilavuutta käyttäen. Jos näyte uusitaan samalla tai suuremmalla näytetilavuudella, **cITm**issä näkyy teksti "Alle hälytysrajan, laite uusii automaattisesti".

Mittausalueen ylittävät tulokset muutetaan Efficassa muotoon ">XX". Osalle tutkimuksista on käytössä korkeilla pitoisuuksilla automaattinen laimennos. Kun näyte menee automaattiseen laimennokseen, **cITm**issä näkyy teksti "Laite laimentaa automaattisesti". Mikäli automaattista laimennosta ei ole tai osalla testeistä automaattisesti laimennettu tulos on edelleen yli mittausalueen, **cITm**:iin tulee kehoitus tehdä jatkolaimennos joko automaattisella jatkolaimennoksella tai manuaalisesti laimentaan. **cITm**in ohjeteksti kertoo kullekin menetelmälle sopivan laimennoksen. Taulukossa esiintyvä mittausalueen yläraja on sama kuin korkean hälytysrajan ylärajan niillä tutkimuksilla, joille se on määritelty ja asetettu, ja rajan ylitys johtaa siis automaattiseen laimennokseen mittausalueen perustuvien sääntöjen puitteissa.

Taulukossa 2 esiintyvä Effican tulostusalue on tutkimuskohtaisesti määritelty potilastulosten alue, mikä näkyy käyttäjälle. Tulostusalueen arvojen lisäksi Efficassa on määritelty tutkimuskohtaisesti tulostusalueen merkitsevät desimaalit. Esimerkiksi Bil-tutkimuksen kohdalla Effican tulostusalueen alaraja on 2,5 (nolla desimaalia - määrittelyllä), jolloin tulokset, jotka ovat < 2,5 pyöristyvät Efficassa muotoon <3. Tulokset, jotka ovat 2,5 - 3,0 saavat merkintämuodon 3 ja tulokset, jotka ovat >3 tulevat merkatuiksi lukuarvon mukaisella merkinnällä (ilman desimaaleja).

Taulukon 2 matala hälytysraja on sama kuin valmistajan ilmoittaman mittausalueen alaraja seuraavien tutkimusten kohdalla: Krea, K, Na, ALAT, TSH, Kol-LDL, AFOS, Kol, Trigly, Kol-HDL, T4-V sekä Bil. CRP-tutkimuksessa hälytysraja on <0 (mittausalueen

alaraja on 0,3). Raja 0,3 on määritelty **cITm**:iin, jolloin tuloksesta saadaan hälytys, mutta tulos vapautuu Efficassa automaattisesti. Efficassa tulos näkyy <1 -tuloksena (lisätiedoissa nähtävillä myös alkuperäinen numeraalinen tulos esim. 0,2). CRP-tutkimukselle sallitaan siis tulokset välillä 0 ja 0,3. CRP-molekyyli nousee tulehduksellisissa tiloissa tai kudonvaurioissa, joten normaalisti sitä ei juurikaan esiinny elimistössä. Tnt-tutkimuksen kohdalla matala hälytysraja on <13, mutta lisäksi on määritelty deltatarkistukseen perustuva sääntö; näyte tulee uusita vain, jos edeltävän 24 tunnin aikana on mitattu tulos >50. Hälytysraja on sama kuin Effican tulostusalue (<13). Kaikkia <13 -tuloksia ei siis uusita. Laitehälytys tulee mittausalueen alittavista tuloksista eli tuloksista <3. Glukoosissa matala hälytysraja on <3,2, joka on kliininen raja ja poikkeaa näin mittausalueen alarajasta (0,11).

Taulukon 2. Korkean hälytysrajan yläraja on sama kuin valmistajan ilmoittama mittausalueen yläraja seuraavien tutkimusten kohdalla: Krea, K, Na, ALAT, TSH, Gluk, Kol-LDL, AFOS, Kol, Trigly, T4-V sekä Bil. CRP-, Kol-HDL- sekä TnT -tutkimuksissa korkeaa hälytysrajaa ei ole tarvetta käyttää. CRP -arvo nousee tulehduksellisissa tiloissa tai kudonvaurioissa ja jo viitearvon ylittävä tulos on kliinisesti merkittävä. Bakteeritulehdusten kohdalla CRP nousee usein arvoon 100 tai yli. TnT-arvo nousee erityisesti sydänlihaksen vauriossa ja kliininen päätöksentekoraja on sama kuin viitearvo. Korkea Kol-HDL – pitoisuus veressä suojaa sepelvaltimotaudilta ja näin ollen sen korkeat arvot ovat hyvä indikaatio potilaalle.

Absoluuttisten hälytysraja-arvojen lisäksi taulukossa on ilmoitettu deltatarkistussääntöjä (Δ), mitkä kuvaavat tuloksen muutosta (%) tietyllä aikavälillä. Deltatarkistukset toimivat rajoissa lisäsääntöinä ja vapauttavat hälytysrajoista kiinnijääneitä tuloksia, jotka vastaavat potilaan edellisen näytteen tuloksia deltatarkistussääntöjen ehtojen mukaisesti. Poikkeuksena on Tnt-tutkimus, jossa hälytysrajan alittavan tutkimustuloksen omaava näyte uusitaan vain, jos näytteelle on ollut yhden vuorokauden aikana tulos >50. Taulukon 2 deltatarkistussäännöt oli tarkistettu juuri ennen tämän työn tekoa. **cITm**:iin asetetut deltatarkistussääntöjä koskevat ajanjaksot eivät olleet varmuudella ehtineet täyttyä työn tekohetkellä.

Taulukossa 3 on esitetty asetukset **cITm**:ssä työn tekohetkellä. Merkinnät on kirjattu kuten ne näkyvät **cITm**:n tutkimuskohtaisissa asetuksissa

Taulukko 2. Työssä käytettyjen tutkimusten mittausalueet, tulostusalueet sekä valitut hälytys- ja soittorajat.

Tutkimus	Yksikkö	Reagenssi ¹	Mittausalue ²	Laimennos autom. ³	Tulostusalue Effic	Hälytysraja matala, Δ	Hälytysraja korkea, Δ	Soittorajat ⁴
4587 P-AFOS	U/l	ALP2	5 – 1200	6000 Tarv autom 1:10 (12000)	5 – 6000	< 5	350 – 1200 Δ (120 pv ±30%)	-
1024 P-ALAT	U/l	ALTPM	5 – 700	7000 Tarv autom 1:20 (14000)	5 – 7000	< 5	150 – 700 Δ (120 pv ±30%)	-
4592 P-Bil	umol/l	BILT3	2.5-550	1304 Tarv autom 1:10 (5500)	2,5 – 1300	< 2.5	250 – 550 Δ (120 pv ±30%)	-
4594 P-CRP	mg/l	CRPL3	0.3 - 350	700 Tarv autom 1:10 (3500)	1 – 700	<0	-	-
1468 P -Gluk	mmol/l	GLUC3	0.11 - 41.6	83.2	0,11 – 83,2	< 3.2 aina Li: < 2.2 aina	16 - 41.6	< 2,5 > 30
1999 P-K	mmol/l	ISE indirect Gen2	1,5 - 10	Ei autom. Laim, Tarv man. 1+1	1,5 – 10	<1.5 aina, < 3.0 Δ (14 pv ±8%)	5.5 - 10 Δ (14 pv ± 8%)	< 2,8 >6,5
4515 fP-Kol	mmol/l	CHOL2	0.1 - 20.7	207	0,1 – 207	< 0.1	8.8 - 20.7 Δ (120 pv ±30%)	-
4516 fP-Kol-HDL	mmol/l	HDLC3	0.08 - 3.12	6.24 Tarv autom 1:10 (31,2)	0,08 – 6,24	< 0.08	-	-
4599 fP-Kol-LDL	mmol/l	LDL_C	0.1 - 14.2	28,4	0,1 – 28,4	< 0.1	6.0 - 14.2 Δ (120 pv ±30%)	-
4600 P-Krea	umol/l	CREP2	5 - 2700	10800	5 – 10800	< 5	250 - 2700 Δ (14 pv ±20%), (ei dialyysiosastolle)	> 500 (ei dial.)
3622 P-Na	mmol/l	ISE indirect Gen2	80 - 180	Ei autom. laim, Tarv man. 1+1	80 – 180	< 80 aina, <129 Δ (14 pv ± 8%)	150 – 180 Δ (14 pv ± 8%)	< 120 >160
4832 P-T4-V	pmol/l	FT4 II	0.5 - 100	Ei voi laimentaa	0,5 – 100	<0.5 aina, <5 Δ (120 pv ±30%)	>25 Δ (120 pv ±30%), >100 aina	< 5 > 30
4532 P –TnT	ng/l	Troponin T hs	3 -10000	100000	13 – 100000	< 13 (uusinta: 1 vrk aikana tulos >50)	-	-
4568 fP-Trigly	mmol/l	TRIGL	0.1-10	50 Tarv autom 1:10 (100)	0,1 – 50	< 0.1	6.5 – 10 Δ (120 pv ±30%)	-
4831 P-TSH	mU/l	TSH	0.005-100	1000	0,005 – 1000	< 0.005	30 - 100 Δ (120 pv ±30%)	-

¹ Laitevalmistajan kaupan nimi reagenssipakkaukselle² Käytetään valmistajan ilmoittamaa mittausaluetta³ Suluissa mittausalueen yläraja automaattisella laimennoksella⁴ Soittorajat ovat Suomen Lääkärilehti –julkaisun mukaisia (*Pohjavaara 2000*). Glukoosin raja (<2,5) on poikkeava arvosta (<2,0). Raja on sovittu klinikkojen kanssa.

Taulukko 3. Tutkimuskohtaiset asetukset **cITm**:ssä työn tekohetkellä. Merkinnot on kirjattu kuten ne näkyvät **cITm**:ssä. Merkintätavat ovat laitevalmistaja lähtöisiä, miten **cITm**:n tulkitsee erillisiä alueita tai "<" / ">" -merkintöjä. **cITm**:ssä olevat merkinnot "<X" tarkoittavat, että sen ylittävät jäävät kiinni (huomioitava kuitenkin myös muiden alueiden määrittelyt). CRP:n kohdalla merkintä " ≥ " tarkoittaa, että tulokset alle 0,3 antavat hälytyksen.

Tutkimus	Yksikkö	Soittorajat Normaali alue ¹	Validointialue ²	Kriittinen alue ³	Käyttäjän määrittämä alue ⁴
4587 P -AFOS	U/l	-	5,0-12000,0	<350,0	-
1024 P -ALAT	U/l	-	5,0-14000	<150,0	-
4592 P -Bil	umol/l	-	2,5-5500	<250,0	-
4594 P -CRP	mg/l	-	<3500,0	-	≥ 0,3
1468 fP-Gluk	mmol/l	2,5-30	0,11-83,2	3,2-16	-
1999 P -K	mmol/l	2,80-6,50	1,50-10,00	3,00-5,50	-
4515 fP-Kol	mmol/l	-	0,10-207,00	<8,80	-
4516 fP-Kol-HDL	mmol/l	-	0,08-31,2	-	-
4599 fP-Kol-LDL	mmol/l	-	0,10-28,40	<6,00	-
4600 P -Krea	umol/l	-	5,0-108,00	<250,0	-
3622 P -Na	mmol/l	120,0-160,0	80,0-180,0	129,0-150,0	-
4832 P -T4-V	pmol/l	5,00-30,00	0,50-100,00	5,00-25,00	-
4532 P -TnT	ng/l	-	< 100000	-	-
4568 fP-Trigly	mmol/l	-	0,100-100,00	<6,5000	-
4831 P -TSH	mU/l	-	0,006-1000,00	<30,000	-

¹ Soittorajat on määritetty välitietojärjestelmän nimikkeelle normaali alue (Normal Range). Normaali-alueelle määritetyn alueen alittavat tai ylittävät tulokset antavat soittoa koskevan hälytyksen. Esim. glukoosin kohdalla tulokset, jotka ovat <2,5 tai >30 tulee soittaa.

² Validointialue on valmistajan määrittelemä menetelmäkohtainen mittausalue laimennokset huomioiden (Validation Range). Validointialueen ylittävät tai alittavat tulokset saavat hälytyksen.

³ Kriittinen alue on validointialueen sisällä. Kriittisen alueen rajojen ylitys tai alitus johtaa hälytykseen ja tulos on arvoitettava ja validoitava käyttäjän toimesta. Kriittisen alueen rajat voivat noudattaa matalia ja korkeita hälytysrajoja (Critical Range).

⁴ Käyttäjän määrittämä alue (User-Defined Range) toimii lisäasetuksena kemian tutkimuksille, joille halutaan lisähälytys esim. mittausalueen alarajan tietyistä tuloksista. CRP:lle tähän on laitettu mittausalueen alarajan arvo 0,3, jolloin tulokset, jotka ovat pienempiä kuin 0,3 antavat hälytyksen. Tulokset välillä 0 - 0,3 antavat hälytyksen, mutta on määritetty niin, että ne vapautuvat automaattisesti.

Yhteenvetona säännöistä mainittakoon esimerkiksi AFOS-tutkimus: AFOS:n kriittisen alueen mukaisesti tulokset, jotka ovat ≥ 350 jäävät ensi tilassa kiinni. Mikäli tulos on kuitenkin yli 1200, tehdään automaattinen laimennos mittausalueen määrittelyiden mukaisesti. Automaattisen laimennoksen jälkeen lopullisen tuloksen tulee olla ≤ 12 000 (validointialueen yläraja, joka on myös mittausalueen yläraja laimennos huomioiden). AFOS:ia koskee myös deltasääntö eli mikäli se täyttyy, vapautuukin esitilassa kiinni jääneet tulokset välillä 350-1200 automaattisesti deltasäännön mukaisesti (deltasääntö toimii vapauttajana ks. kappale 7.4.2).

7.4.2.Deltatarkistussäännöt

PHSOTEY:ssä asetettujen rajojen alituksiin ja ylityksiin sisältyvät myös deltatarkistussäännöt niin, että ensi tilassa kiinnijääneet tulokset vapautuvat toteutuneiden deltasääntöjen perusteella. Poikkeuksena on sääntö Tnt-tutkimuksessa, jossa hälytysrajan alittavan tutkimustuloksen omaava näyte uusitaan, jos näytteelle on ollut yhden vuorokauden aikana tulos >50. Tämän työn tekovaiheessa tässä työssä esiintyvät **cITm**:n deltatarkistussäännöt oli juuri todettu sääntöjen puitteissa toimiviksi. Osalle tutkimuksia ei ollut työn tekovaiheessa kertynyt varmuudella potilastuloksia määritellyn ajanjakson ajan, esimerkiksi 120 päivän ajan. **cITm** suorittaa deltasääntöihin perustuvan vertailun deltasääntöön määritellyn ajan perusteella, mikä on maksimissaan 120 päivän pituinen ajanjakso (aika, jona potilastulokset säilyvät järjestelmässä).

Deltasääntöjen tarkastelua ei suoritettu tämän työn pääasiallisten otantojen kohdalla, koska otantojen kohdalla ei ollut mahdollista varmistua, että säännöt olisivat olleet täysimääräisesti käytössä määritellyn 120 päivän ajan. Työn tekohetkellä asetetut ja tarkastetut deltatarkistussäännöt on esitetty taulukossa 2 ja taulukossa 4. Taulukossa 2 on esitetty säännöt kokonaisuudessaan, sisältäen kaikki säännöt sekä tutkimukset. Taulukossa 4 on esitetty vain deltatarkistussääntöön sisältyvät tutkimukset.

Taulukko 4. Deltatarkistussäännöt työn tekohetkellä.

Tutkimus	Hälytysraja matala (deltarkistus)	Hälytysraja korkea (deltarkistus)
4587 P -AFOS	-	350-1200 (120 pv \pm 30 %)
1024 P -ALAT	-	150-700 (120 pv \pm 30 %)
4592 P -Bil	-	250-550 (120 pv \pm 30 %)
1999 P -K	<3,0 (14 pv \pm 8 %)	5,5-10 (14 pv \pm 8 %)
4515 fP-Kol	-	8,8-20,7 (120 pv \pm 30 %)
4599 fP-Kol-LDL	-	6,0-14,2 (120 pv \pm 30 %)
4600 P -Krea	-	250-2700 (14 pv \pm 20 %)
3622 P -Na	<129 (14 pv \pm 8 %)	150-180 (14 pv \pm 8 %)
4832 P -T4-V	<5 (120 pv \pm 30 %)	<25 (120 pv \pm 30 %)
4532 P -TnT	<13 (Uusinta 1 vrk:n aikana tulos >50)	-
4568 fP-Trigly	-	6,5-10 (120 pv \pm 30 %)
4831 P -TSH	-	30-100 (120 pv \pm 30 %)

Deltasääntöjen tarkastelu on suoritettu myöhemmin (työssä esiintyvien pääasiallisten otantojen ottamisen ja tarkastelun jälkeen) erillisellä suppeammalla otannalla.

7.4.3. Hemolyysiä, ikteriaa ja lipemiaa ilmaisevat indeksiluvut

cITm:iin on määritelty tutkimuskohtaiset hyväksyntärajat hemolyysille, ikterialle sekä lipemialle. Näitä ilmaisevat indeksiluvut eli HIL-indeksit ovat Rochen pakkausselosteiden mukaiset. Kaikki tässä työssä esiintyvät tutkimukset ovat CE-merkattuja ja HIL-indeksin luvut perustuvat CE-merkin mukaisiin taustatutkimuksiin (viite: *Roche tutkimuskohtainen pakkausseloste*). HIL-indeksin mukaisen hälytysrajan ylittyessä tulos ei vapaudu automaattisesti vaan käyttäjä suorittaa näytteen tarkastelun.

HIL-indeksin mukaiset tutkimuskohtaiset hälytysrajat ovat käytössä seerumi- ja plasmanäytteille. Mikäli pyynnössä on yksikin tutkimus, jota hemolyysi, ikteria tai lipemia häiritsee, määritetään kaikki 3 indeksiä uudestaan. Ohjeistuksen mukaan näytteen hemolyysi, ikteria ja lipemia varmistetaan myös aina visuaalisesti. Tulos jää **cITm**:iin kiinni H/I/L -sarakkeessa merkittyjen indeksien perusteella.

Hemolyyttisistä näytteistä pyydetään uusi näyte ja Efficaan tallentuu numeerisen tuloksen tilalle "HUOM" ja lausunto "Hemolyysi häiritsee määrittystä, pyyd. uusi näyte". Näytteestä ilmoitetaan näytteenottoon tai näytteen ottaneeseen alueen toimipisteeseen ja pyydetään ottamaan uusi näyte. Ikteerisistä näytteistä kirjataan, ettei näytettä voida analysoida ikterian vuoksi. Tarvittaessa pyydetään uusi näyte. Ikteeristen näytteiden kohdalla Efficaan tallentuu numeerisen tuloksen tilalle "HUOM" ja lausunto "Ikteria häiritsee määrittystä, ei voida vastata". Krea-tutkimuksen kohdalla ohjeistetaan analysoimaan kystatiini C (KysC), Effican kommenttikentän lausunnon mukaisesti: "Ei voida määrittää ikterian vuoksi, munuaisfunktion selvittämiseksi tilaa 4507 P-KysC". Hemolyyttisen tai ikteerisen näytteen tieto kuitataan **cITm**:stä, jolloin Efficaan tallentuu numeraalisen tuloksen tilalle edellä mainitut tiedot. Tiedot on myös mahdollista syöttää Efficaan käyttäjän toimesta.

Lipemia-indeksien ylittyessä **cITm** antaa ohjeet jatkokäsittelyyn: "Lipemia häiritsee, ultrafuugaa näyte ja analysoi uudelleen". Ultrafuugatulle näytteelle pyydetään **cITm**:stä uusinta-ajo "Toista" –toiminnolla. Lipeemiset näytteet ultrasentrifugoidaan ja ajetaan uudestaan, mikäli ultrasentrifugoinnilla ei ole vaikutusta tutkittavan analyytin tasoon. Mikäli näytteestä saadaan edelleen lipemian hälytysrajan ylityksen mukainen hälytys, pyydetään uusi näyte. Lipidi –tutkimuksien kohdalla näytettä ei tule ultrasentrifugoida.

Taulukossa 5 on esitetty HIL-indeksin mukaiset hälytysrajat tutkimuksen tekohetkellä.

Taulukko 5. HIL-indeksin mukaiset hälytysrajat, jolloin indeksin ylittävät jäävät kiinni.

Tutkimus	H	I	L
4587 P -AFOS	200	60	-
1024 P -ALAT	170	60	150
4592 P -Bil	800	-	1000
4594 P -CRP	1000	-	1000
1468 fP-Gluk	-	-	-
1999 P -K	90	-	-
4515 fP-Kol	700	14	-
4516 fP-Kol-HDL	-	30	-
4599 fP-Kol-LDL	-	-	-
4600 P -Krea	800	15	-
3622 P -Na	-	-	1500
4832 P -T4-V	1000	41	-
4532 P -TnT	100	-	-
4568 fP-Trigly	700	10	1500
4831 P -TSH	1000	41	-

7.4.4. Muut näytteen laadulliset tekijät

Näytteen muita laadullisia tekijöitä kuin hemolyysi, ikteria tai lipeemia (HIL) käsitellään tapauskohtaisesti analyysilaitteiston antamien hälytysten mukaisesti. Näitä voivat olla esimerkiksi näytehyytymät, liian vähäiset tutkimuskohtaiset näytemäärät, näytteessä olevat ilmakuplat tai muut esimerkiksi pipetointisensorien havaitsemat tekijät/virheet.

7.4.5. Näyteuusinnat

Työssä esille tulevat näyteuusinnat esim. hälytysrajojen ulkopuolisista tuloksista tai näytteen laadullisista tekijöistä johtuen käsitellään tapauskohtaisesti. Näytteestä tehdyt uusinnat selvitetään näytekohtaisista historiatiedoista.

8. TULOKSET

8.1. Potilastulosotantojen validiteetti (cITm vs. Effic)

Effican otantojen validiteetit todennettiin erillisten otantojen avulla (liite 4).

Tässä työssä tarkasteltiin erityisesti välitietojärjestelmän otantaa. **cITm**:n otantojen validiteetti varmennettiin Efficasta otettujen otantojen avulla. Suoritettu Effican otanta tuki käsitystä, että **cITm**:n otanta oli edustava ja, että hakutoiminnot olivat toimineet odotetusti. Effican ja **cITm**:n otannoista verrattiin tulosten kokonaismäärä (N) sekä tarkasteltiin otantojen korkeiden ja matalia tuloksien vastaavuutta (otannan koosta ja tutkimuksesta riippuen 10-20 korkeaa ja matalaa näytetulosta). Osa yksittäin tarkasteltavista tuloksista oli vapautunut automaattisesti ja osa oli jäänyt alun perin kiinni. **cITm**:n ja Effican otantojen todettiin vastaavan toisiaan muutamia yksittäisiä poikkeamia lukuun ottamatta. Muutamat yksittäiset poikkeamia hakutulosten kokonaismäärissä Effican ja **cITm**:n välillä johtui seuraavista syistä:

- Hakuehtona käytetyn kellonajan kohdalla siirtyvä tulos näkyy **cITm**:ssä, mutta ei Efficassa
- Näyte on tehty **cITm**:ssä lisäpyynnöllä, jolloin näytteellä ei ole pyyntöä Efficassa eikä näin ollen lopullista tulosta. Esimerkiksi hemolyyttisen näytteen kohdalla saman potilaan toinen näyte on haettu eri työpisteestä.
- Näyte on analysoitu suoraan analysaattorilla esimerkiksi henkilötunnukseen perustuen, jolloin tulosta ei siirry tai sitä ei syötetä käsin **cITm**:iin. Lopullinen tulos on syötetty käsin vain Effican.
- **cITm**:ssä tehty tutkimus on osatutkimus ja esiintyy Efficassa päätutkimuksen alla, esimerkiksi sokerirasitukset.

Tulosjoukkojen (Effic vs. **cITm**) voitiin siis todeta vastaavan pääosin toisiaan ja **cITm**:n otannat siltä osin validiksi jatkotarkastelua varten.

8.2. Tulosten käsittely ja taulukointi - cITm

Tässä työssä keskityttiin **cITm**:n otantojen yksityiskohtaiseen tarkasteluun. Mikäli mahdollista, työssä otettiin **cITm**:stä kaksi erillistä otantaa (tulokset ilmoitettu tutkimuskohtaisesti myöhemmin). Toisen otannan tietoja ei lähdetty yksityiskohtaisesti purkamaan, koska jokainen ns. ”poikkeava tai hälytyksen antava” eli kiinnijäänyt näyte tuli tarkastella yksityiskohtaisesti **cITm**:n näytekohtaisista historiatiedoista. Kun oli mahdollista todeta, että **cITm**:n otannat vastaavat karkealla tasolla toisiaan (kiinnijääneiden osuus, hälytysten määrä, hälytysten laatu sekä muut kommentit), suoritettiin toisen ns. pääotannan tarkastelu yksityiskohtaisesti. Laitehälytykset tarkistettiin yksityiskohtaisesti ja luokiteltiin omaksi osioksi tuloksissa. Mikäli laitehälytyksiä olisi esiintynyt paljon (viitteitä laiterikosta), olisi otettu tueksi uusi eri ajanjaksoinen otanta. Otantojen näytteet oli analysoitu **cITm**:n normaalin ohjauksen mukaisesti kaikilla analysaattoreilla, joilla ko. tutkimus tai menetelmä on käytössä eli suurempi laiterikkoja ei todettu.

Työssä kootut tulokset on esitetty seuraavissa kappaleissa tutkimuskohtaisesti, pitkän nimen mukaisessa aakkosjärjestyksessä. Validoinnin tila oli **cITm**:n antama status eli tila tulokselle, joka toimi lähtökohtana tulosten luokittelulle. Taulukon alkuosioon on luokiteltu tulokset ”Autovalidoidut” tai ”Kiinnijääneet”. ”Autovalidoidut” –kohdassa on kaikki autovalidoinnin automaattisen hyväksynnän läpi menneet tulokset. ”Kiinnijääneet” – kohdassa on kaikki autovalidoinnissa kiinnijääneet näytteet eli niiden primaaritulos ei ole vapautunut automaattisesti laboratoriotietojärjestelmään (esim. laitevirhe, uusintatulos tai tulos hälytysrajan ulkopuolella).

”Kiinnijääneet” –kohta on avattu taulukon seuraaviin osioihin, jossa mm. ”Hälytysrajojen ulkop. tulos”, ”Uusintatulos” sekä ”Muu hälytys”. Näistä ”Uusintatulos” on avattu seuraavaan taulukkoon (Uusintatulos -erittely) ja ”Muu hälytys” sitä seuraavaan (Muu hälytys -erittely). ”Uusintatulos” -erittelyssä on mm. laitevirheistä johtuvia tuloksia tai hälytysrajojen ulkopuolisista tuloksia. ”Muu hälytys” -erittelyssä on mm. laitevirheistä johtuvia tuloksia, HIL -hälytyksen saaneita, tai soittokehotteita.

Se, minne tulos on luokitunut eli minkä statuksen tai tapahtumahistorian näytetulos on saanut **cITm**:ssä riippuu tutkimuskohtaisista asetuksista, minkä johdosta ”Kiinnijääneet” -kohdan avaaminen oli välttämätöntä tehdä. Tulosten luokittelu on pyritty tekemään mahdollisimman tarkasti **cITm**:n antamien ilmoitusten perusteella.

Tulosten yksityiskohtaisessa tarkastelussa tuli siis esille, että rajojen ulkopuolisia tuloksia tuli välitietojärjestelmän kirjaamana myös muilla statuksilla kuin primaaristi ilmoitettu ”Hälytysrajojen ulkop. tulos”. Tämä johtui esimerkiksi menetelmäkohtaisesti poikkeavasti

asetuista rajoista, laitevirheestä tai uusinnan tapahtumaketjusta. Esimerkkinä mainittakoon uusintatulokset; uusintatulos-osiossa oli hälytysrajojen primaariylityksiä eli tulos oli ensimmäisellä mittauskerralla ollut rajojen ulkopuolella, mutta uusittuna sisäpuolella. Uusintatulosten yksityiskohtaisessa tarkastelussa tuli hyvin esille, että asetetut rajat toimivat ja primaaristi kiinnijäänyt tulos saattoikin olla uusittuna hyväksytty (eli käytännössä tulokset hyvin lähellä toisiaan, rajojen kummallakin puolella). Esimerkiksi Troponin T:n kohdalla tutkimuskohtaisista asetuksista johtuen mittausalueen alittumisesta (<3 -tuloksesta) **cITm:n** ei anna ”Kiinnijäänyt” - statusta hälytysrajojen ylityksestä vaan laitehälytyksen / muun hälytyksen.

Lopuksi on vedetty yhteen viimeisimpänä olevaan taulukkoon hälytysrajojen kaikki alitukset ja ylitykset niin, että siihen on otettu hälytysrajojen alitukset sekä ylitykset kaikista statuksista ja ilmoituksista näytehistorian tarkasteluun perustuen.

Taulukot ja niissä esiintyvät otsikot on pyritty luomaan yhdenmukaisesti kaikille tutkimuksille niin, että edellisissä kappaleissa mainitut taulukoiden osiot toistuvat samanlaisina eri tutkimusten välillä. Joidenkin tutkimusten kohdalla nimikkeitä esiintyi selkeästi muista poikkeavina selitteinä, joten yhdenmukaisuutta ollut mahdollista täysimääräisesti toteuttaa.

Taulukoihin on kirjattu tutkimuskohtaisesti selitteet ja lukumääräisesti (N) näytteet/tulokset, jotka ovat jääneet kiinni. Taulukon loppuun on siis laskettu poimintona kaikki rajojen ylittävät ja alittavat tulokset, jotta on mahdollista arvioida ulkopuolisten tulosten todellinen osuus kokonaismäärästä.

8.3. Testikohtaiset tulokset

Tutkimuksen tulokset on taulukoitu seuraaviin kappaleisiin testikohtaisesti. Taulukoita esiintyy yksi tai kaksi tutkimusta kohden riippuen otantojen määrästä. Taulukoiden alla on kirjattua tietoa tuloksista.

8.3.1. Alaniiniaminotransferaasi, P -ALAT

Taulukko 6. Alaniiniaminotrasferaasin otannan luokitellut ja näytekohtaisesti tarkistettut tulokset.

Ajanjakso	18.-19.4.2017
Otanta (N)	918

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	904	98,47
Kiinnijääneet	14	1,53

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos 9 kpl >150 mutta <700 3 kpl >700 mittausalue ylittyy, uusinta laimennettuna	12	1,31
Uusintatulokset*	0	0,00
Muu hälytys**	2	0,22

* Ei uusintatuloksia

**Muu hälytys erittely:

Laitevirhe	0	0,00
HIL	0	0,00
Näytteen laatu (ei HIL)	2	0,22
Soita tulos osastolle	0	0,00

Yhteenveto - rajojen ulkopuolisia tuloksia:

Ulkop. tulokset yht.	12	1,31
Alittavat tulokset	0	0,00
Ylittävät tulokset	12	1,31

Taulukko 7. ALAT:n toinen otanta (ei eritelty).

Ajanjakso	20.-21.4.2017
Otanta (N)	883

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	869	98,41
Kiinnijääneet	14	1,59

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos	7	0,79
Validointirajojen ulkop. tulos	1	0,11
Uusintatulos	2	0,23
Muu hälytys	4	0,45

ALAT:n kahdessa eri otannassa tuloksia oli yli 800 kpl (918 kpl ja 883 kpl), aikavälinä kaksi päivää (taulukot 6 ja 7). Autovalidointiaste oli kummassakin otannassa yli 98 % (98,47 % ja 98,41 %).

Tarkistetusta ja eritellystä otannasta oli siirtynyt tuloksia **cITm**:stä Efficaan välillä 5,0 - 1598,7 U/l.

Tarkistetuista tuloksista voitiin havaita, että hälytysrajan ylittäviä tuloksia oli 12 kpl, joista 9 kpl tulos >150, mutta <700. Kolmen kohdalla tulos oli >700, jolloin oli tehty automaattinen uusinta laimennettuna. Rajojen alittavien ja ylittävien tulosten näytteet olivat tulleet testatuksi uudelleen sääntöjen mukaisesti ja tulokset on vapautettu Efficaan käyttäjän toimesta. Näytteen laadusta johtuvia kiinnijäämisiä oli muutama (Hyytynyt näyte – Sample Clot 2 kpl). Hyytynyt näyte – hälytyksen saaneet näytteet oli tarkistettu visuaalisesti. Tarkasteluissa ei ollut havaittu silminnähtäviä hyytymiä, eikä laite ollut antanut uusinnassa toistamiseen Sample Clot -hälytyksiä, joten näytteille oli vastattu tulokset Efficaan.

Laite- tai kontrollivirheitä ei esiintynyt otannan ajanjaksolla.

Otannat vastasivat hyvin toisiaan.

8.3.2. Alkalinen fosfataasi, P -AFOS

Taulukko 8. Alkalisen fosfataasin otannan luokitellut ja näytekohtaisesti tarkistetut tulokset.

Ajanjakso	18.-21.4.2017
Otanta (N)	811

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	805	99,26
Kiinnijääneet	6	0,74

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos >350, mutta < 1200	3	0,37
Uusintatulos*	0	0,00
Muu hälytys**	3	0,37

* Ei uusintatuloksia

**Muu hälytys erittely:

Laitevirhe	0	0,00
HIL	0	0,00
Näytteen laatu (ei HIL)	3	0,37
Soita tulos osastolle	0	0,00

Yhteenveto - rajojen ulkopuolisia tuloksia:

Ulkop. tulokset yht.	3	0,37
Alittavat tulokset	0	0,00
Ylittävät tulokset	3	0,37

Taulukko 9. AFOS:n toinen otanta (ei eritelty).

Ajanjakso	24.-27.4.2017
Otanta (N)	859

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	853	99,30
Kiinnijääneet	6	0,70

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos	5	0,58
Uusintatulos	0	0,00
Muu hälytys	1	0,12

AFOS:n kahdessa eri otannassa tuloksia oli yli 800 kpl (811 kpl ja 859 kpl), aikavälinä neljä päivää (taulukot 8 ja 9). Autovalidointiaste oli kummassakin otannassa yli 99 % (99,26 % ja 99,30 %).

Tarkistetusta ja erittelystä otannasta oli siirtynyt tuloksia **cITm**:stä Efficaan välillä 20,8 - 677,2 U/l.

Kiinnijääneiden erittelystä voitiin havaita, rajojen ylityksiä oli kaikkiaan 3 kpl ja alituksia ei ollut yhtään (AFOS:n hälytysraja matala on sama kuin mittausalue matala). Kaikissa ylityksissä tulos >350, mutta < 1200 (mittausalueen yläraja). Rajojen ylittävien tulosten näytteet olivat tulleet testatuksi uudelleen sääntöjen mukaisesti ja tulokset on vapautettu Efficaan käyttäjän toimesta.

Laitevirheitä ei esiintynyt otannan ajanjaksolla. Näytteen laadusta johtuvia kiinnijäämisiä oli 3 kpl (Hyytynyt näyte – Sample Clot). Hyytynyt näyte – hälytyksen saaneet näytteet oli tarkistettu visuaalisesti. Tarkasteluissa ei ollut havaittu silminnähtäviä hyytymiä, eikä laite ollut antanut uusinnassa toistamiseen Sample Clot -hälytyksiä, joten näytteille oli vastattu tulokset Efficaan.

Otannat vastasivat hyvin toisiaan.

8.3.3. Bilirubiini, P -Bil

Taulukko 10. Bilirubiinin otannan luokitellut ja näytekohtaisesti tarkistettut tulokset.

Ajanjakso	18.-28.4.2017
Otanta (N)	890

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	871	97,87
Kiinnijääneet	19	2,13

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos >250, mutta <550	1	0,11
Validointirajojen ulkop. tulos <2,5	7	0,79
Uusintatulos*	9	1,01
Muu hälytys**	2	0,22

*Uusintatulos erittely:

Mittausalue alittuu, alustava tulos <2,5	8	0,90
Laitevirhe	0	0,00
Hälytysrajojen ulkop. tulos	0	0,00
Näytevirhe, laitevirhe: korkea näyte >550, uusinta	1	0,11
Kontrollivirhe, QC error	0	0,00

**Muu hälytys erittely:

Laitevirhe	0	0,00
HIL	1	0,22
Näytteen laatu (ei HIL)	1	0,00
Soita tulos osastolle	0	0,00

Yhteenveto - rajojen ulkopuolisia tuloksia:

Ulkop. tulokset yht	16	1,80
Alittavat tulokset	15	1,69
Ylittävät tulokset	1	1,02

Bilirubiinista oli mahdollista ottaa kahden viikon aikajaksolla vain yksi kattava otanta (ilman ajanjaksojen päällekkäisyyttä). Saadussa otannassa tuloksia oli 890 kpl, 11 päivän ajanjaksolla (taulukko 10). Autovalidointiaste oli otannassa 97,87 %.

Tarkistetusta ja eritellystä otannasta oli siirtynyt tuloksia **cITm**:stä Efficaan välillä 2,1 (Efficassa <3) - 544 $\mu\text{mol/l}$.

Kiinnijääneiden erittelystä voitiin havaita, että rajojen ylityksiä oli kaikkiaan 1 kpl ja alituksia 15 kpl. Ylityksen 1 kpl oli >250 (hälytysraja korkea). Tulos oli kuitenkin alle mittausalueen ylärajan eli < 550. Alituksista 7 kpl:ssa lopullinenkin tulos uusinnan jälkeen oli <2,5 (alle validointirajan, tulos Efficassa <3). 8 kpl kohdalla alustava tulos oli ollut < 2,5, mutta uusittuna tulos 2,5 tai yli sen. Rajojen alittavien ja ylittävien tulosten näytteet olivat tulleet testatuksi uudelleen sääntöjen mukaisesti ja tulokset on vapautettu Efficaan käyttäjän toimesta. Yhden näytteen kohdalla oli ensin laitevirhe "Hyytynyt näyte – Sample Clot", sitten uusittuna kahdesti hälytysrajan alitus (<2,5). Näytteen tulos 2,1 $\mu\text{mol/l}$ oli vastattu Efficaan (tulos Efficassa <3). Yhdessä uusinnassa alustava tulos oli ollut yli mittausalueen (laitehälytys >550), mutta uusittuna tulos oli normaaleissa rajoissa.

Näytteen laadusta johtuvia kiinnijäämisiä oli muutamia (Lipemia 1 kpl ja Hyytynyt näyte – Sample Clot 1 kpl). Lipeeminen näyte oli ultrasentrifugoitu ja uusinnan tuloksen lukuarvo oli vastattu Efficaan. Hyytynyt näyte – hälytyksen saanut näyte oli tarkistettu visuaalisesti. Tarkastelussa ei ollut havaittu silminnähtävää hyytymää, eikä laite ollut antanut uusinnassa toistamiseen Sample Clot -hälytystä, joten näytteelle oli vastattu tulos Efficaan.

8.3.4.C-reaktiivinen proteiini, P -CRP

Taulukko 11. C-reaktiivisen proteiinin otannan luokitellut ja näytekohtaisesti tarkistettut tulokset.

Ajanjakso	18.-19.4.2017
Otanta (N)	1133

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	1126	99,38
Kiinnijääneet	7	0,62

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos	0	0,00
Uusintatulos*	4	0,35
Muu hälytys**	3	0,26

*Uusintatulos erittely:

Mittausalue ylittyy alustava tulos >350, uusinta laimennettuna	4	0,35
Laitevirhe	0	0,00
Hälytysrajojen ulkop. tulos	0	0,00
Kontrollivirhe, QC error	0	0,00

**Muu hälytys erittely:

Laitevirhe	0	0,00
HIL	0	0,00
Näytteen laatu (ei HIL)	3	0,26
Soita tulos osastolle	0	0,00

Yhteenveto - rajojen ulkopuolisia tuloksia:

Ulkop. tulokset yht.	4	0,35
Alittavat tulokset	0	0,00
Ylittävät tulokset	4	0,35

Taulukko 12. CRP:n toinen otanta (ei eritelty).

Ajanjakso	20.-21.4.2017
Otanta (N)	993

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	986	99,30
Kiinnijääneet	7	0,70

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos	0	0,00
Uusintatulos	4	0,40
Muu hälytys	3	0,30

CRP:n kahdessa eri otannassa tuloksia oli noin 1000 kpl (1133 kpl ja 993 kpl), aikavälinä kaksi päivää (taulukot 11 ja 12). Autovalidointiaste oli kummassakin otannassa yli 99 % (99,38 % ja 99,30 %). Kiinnijääneiden erittelystä voitiin havaita, että neljän näytteen alustava tulos oli ollut hälytysrajojen ulkopuolella (mittausalue ylittyy >350), jolloin laite oli tehnyt automaattisen laimennoksen. Näytteiden uusintojen tulokset olivat <700 (laajennettu mittausalue).

Tarkistetusta ja erittelystä otannasta oli siirtynyt tuloksia **cITm**:stä Efficaan välillä 0,0 (Efficassa <1) – 394,3 mg/l. Tarkistetuista tuloksista voitiin havaita, että laitevirheitä tai kontrollivirheitä ei esiintynyt. Näytteen laadusta johtuvia kiinnijäämisiä oli muutamia (Hyytynyt näyte – Sample Clot 3 kpl). Hyytynyt näyte – hälytyksen saaneet näytteet oli tarkistettu visuaalisesti. Tarkasteluissa ei ollut havaittu silminnähtäviä hyytymiä, eikä laite ollut antanut uusinnassa toistamiseen Sample Clot -hälytyksiä, joten näytteille oli vastattu tulokset Efficaan.

Hälytysrajojen alituksia ei ollut (<0), mutta mittausalueen alituksia (<0,3) oli 58 kpl. Näistä tuli tulosta koskeva hälytys, mutta **cITm**:iin oli määritelty niin, että nämä tulokset vapautuivat automaattisesti laboratoriotietojärjestelmään, eikä niitä uusittu. Tuloksista 0-arvon saaneita oli 7 kpl (0,6 %). 0,1 -arvon saaneita oli 27 kpl (2,4 %) ja 0,2 -arvon saaneita 24 kpl (2,1 %). Yhteensä näitä 0,3 -arvon alittavia oli 4,6 % kaikista tuloksista. Tulokset välillä 0 – 0,3 hyväksytään, koska tulos ≥ 0 on laitevalmistajan mukaan mittausteknisesti hyväksyttävä ja ylittää menetelmälle asetetut nollarajat (havaitaan riittävä vaste eli mittaussignaali menetelmään taustaan nähden).

Otannat vastasivat hyvin toisiaan.

8.3.5.Glukoosi, P -Gluk

Taulukko 13. Glukoosin otannan luokitellut ja näytekohtaisesti tarkistettut tulokset.

Ajanjakso	18.-21.4.2017
Otanta (N)	1278

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	1267	99,14
Kiinnijääneet	11	0,86

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos 8 kpl >16,0, mutta <41,6 1 kpl <3,2	9	0,70
Uusintatulos*	0	0,00
Muu hälytys**	2	0,16

* Ei uusintatuloksia

**Muu hälytys erittely:

Laitevirhe	0	0,00
HIL	0	0,00
Näytteen laatu (ei HIL)	1	0,08
Soita tulos osastolle	1	0,08

Yhteenveto - rajojen ulkopuolisia tuloksia:

Ulkop. tulokset yht.	10	0,78
Alittavat tulokset	2	0,16
Ylittävät tulokset	8	0,63

Taulukko 14. Glukoosin toinen otanta (ei eritelty).

Ajanjakso	24.-27.4.2017
Otanta (N)	1352

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	1335	98,74
Kiinnijääneet	17	1,26

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos	16	1,18
Uusintatulos	0	0,00
Muu hälytys	1	0,07

Glukoosin kahdessa eri otannassa tuloksia oli yli 1200 kpl (1278 kpl ja 1352 kpl), aikavälinä neljä päivää (taulukot 13 ja 14). Autovalidointiaste oli kummassakin otannassa yli 98 % (99,14 % ja 98,74 %). Jälkimmäisessä otannassa oli hieman enemmän suhteessa hälytysrajojen ulkopuolisia tuloksia (ylittäviä), mutta muuten otannat ovat vastaavanlaiset.

Tarkistetusta ja eritellystä otannasta oli siirtynyt tuloksia **cITm**:stä Efficaan välillä 2,35 - 23,52 mmol/l.

Kiinnijääneiden erittelystä voitiin havaita, rajojen ylityksiä oli kaikkiaan 8 kpl ja alituksia 2 kpl. Kaikissa ylityksissä tulos >16, mutta <41,6 (mittausalueen yläraja). Alituksista 1 kpl alle < 3,2 (hälytysraja matala) ja 1 kpl alle < 2,5 (alle soittorajan). Rajojen alittavien ja ylittävien tulosten näytteet olivat tulleet testatuksi uudelleen sääntöjen mukaisesti ja tulokset oli vapautettu Efficaan käyttäjän toimesta.

Laitevirheitä ei esiintynyt otannan ajanjaksolla. Näytteen laadusta johtuvia kiinnijäämisiä oli 1 kpl (Hyytynyt näyte – Sample Clot). Hyytynyt näyte – hälytyksen saaneet näytteet oli tarkistettu visuaalisesti. Tarkastelussa ei ollut havaittu silminnähtävää hyytymää, eikä laite ollut antanut uusinnassa toistamiseen Sample Clot -hälytystä, joten näytteelle oli vastattu tulos Efficaan.

Otannat vastasivat hyvin toisiaan.

8.3.6. Kalium, P -K

Taulukko 15. Kaliumin otannan luokitellut ja näytekohtaisesti tarkistetut tulokset.

Ajanjakso	18.-19.4.2017
Otanta (N)	1418

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	1386	97,74
Kiinnijääneet	32	2,26

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos 2 kpl >5,5 4 kpl <3,0	6	0,42
Uusintatulos*	7	0,49
Muu hälytys**	19	1,34

*Uusintatulos erittely:

Mittausalue ylittyy, alkuper tulos >10, uusittuna 3,8	1	0,07
Laitevirhe	2	0,14
Hälytysrajojen ulkop. tulos alkuper. tulos <3,0	4	0,28
Kontrollivirhe, QC error	0	0,00

**Muu hälytys erittely:

Laitevirhe	0	0,00
HIL	7	0,49
Näytteen laatu (ei HIL)	5	0,35
Soita tulos osastolle <2,8	7	0,49

Yhteenveto - rajojen ulkopuolisia tuloksia:

Ulkop. tulokset yht.	18	1,27
Alittavat tulokset	15	1,06
Ylittävät tulokset	3	0,21

Taulukko 16. Kaliumin toinen otanta (ei eritelty).

Ajanjakso	20.-21.4.2017
Otanta (N)	1253

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	1235	98,56
Kiinnijääneet	18	1,44

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos	1	0,08
Uusintatulos	6	0,48
Muu hälytys	11	0,88

Kaliumin kahdessa eri otannassa tuloksia oli yli 1200 kpl (1418 kpl ja 1253 kpl), aikavälinä kaksi päivää (taulukot 15 ja 16). Autovalidointiaste oli kummassakin otannassa yli 97 % (97,74 % ja 98,56 %).

Tarkistetusta ja eritellystä otannasta oli siirtynyt tuloksia cITm:stä Efficaan välillä 2,39-6,20 mmol/l.

Tarkistetuista tuloksista voitiin havaita, että osastoille soitettavia tuloksia oli 7 kpl, rajojen alittavia tuloksia yhteensä 15 kpl ja rajojen ylittäviä oli yhteensä 3 kpl. Yhden näytteen kohdalla oli saatu mittausalueen ylittävä (>10) laitevirheilmoitus (ISE ei mittausrajoissa - ISE

Range over). Tämä näyte oli tutkittu yhteensä kolme kertaa, joista ensimmäinen tulos oli siis ollut laitevirheilmoitus, mutta kaksi seuraavaa rinnakkaista tulosta vertailukelpoiset numeraaliset tulokset (lopullinen vastattu tulos oli 3,78 mmol/l). Rajojen alittavien ja ylittävien tulosten näytteet olivat tulleet testatuksi uudelleen sääntöjen mukaisesti ja tulokset oli vapautettu Efficaan käyttäjän toimesta. Näytteen laadusta johtuvia kiinnijäämisiä oli kohtalaisesti (Hemolyysi 7 kpl, Hyytynyt näyte – Sample Clot 5 kpl). Hemolyyttisistä näytteistä kaksi oli uusittu (ohjeistuksen vastaisesti), mutta yhdenkään lukuarvotulosta ei ollut vastattu Efficaan. Hyytynyt näyte – hälytyksen saaneet näytteet oli tarkistettu visuaalisesti. Tarkasteluissa ei ollut havaittu silminnähtäviä hyytymiä eikä laite ollut antanut uusinnassa toistamiseen Sample Clot -hälytyksiä, joten näytteille oli vastattu tulokset Efficaan.

Laitevirheitä esiintyi muutama, syy: Tarkista vuodot, prime (Leak Detection, Prime).

Otannat vastasivat hyvin toisiaan.

8.3.7.Kolesteroli, fP-Kol

Taulukko 17. Kolesterolin otannan luokitellut ja näytekohtaisesti tarkistettut tulokset.

Ajanjakso	18.-21.4.2017
Otanta (N)	859

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	853	99,30
Kiinnijääneet	6	0,70

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos >8,8, mutta <20,7	5	0,58
Uusintatulos*	0	0,00
Muu hälytys**	1	0,12

* Ei uusintatuloksia

**Muu hälytys erittely:

Laitevirhe	0	0,00
HIL	0	0,00
Näytteen laatu (ei HIL)	1	0,12
Soita tulos osastolle	0	0,00

Yhteenveto - rajojen ulkopuolisia tuloksia:

Ulkop. tulokset yht	5	0,58
Alittavat tulokset	0	0,00
Ylittävät tulokset	5	0,58

Taulukko 18. Kolesterolin toinen otanta (ei eritelty).

Ajanjakso	24.-27.4.2017
Otanta (N)	963

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	960	99,69
Kiinnijääneet	3	0,31

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos	2	0,21
Uusintatulos	0	0,00
Muu hälytys	1	0,10

Kolesterolin kahdessa eri otannassa tuloksia oli yli 800 kpl (859 kpl ja 963 kpl), aikavälinä neljä päivää (taulukot 17 ja 18). Autovalidointiaste oli kummassakin otannassa yli 99 % (99,30 % ja 99,69 %).

Tarkistetusta ja eritellystä otannasta oli siirtynyt tuloksia **cITm**:stä Efficaan välillä 2,07 - 10,12 mmol/l.

Kiinnijääneiden erittelystä voitiin havaita, rajojen ylityksiä oli kaikkiaan 5 kpl ja alituksia ei ollut yhtään (Kol:n matala hälytysraja on sama kuin matala mittausalue). Kaikissa ylityksissä tulos oli >8,8 ,mutta < 20,7 (mittausalueen yläraja). Rajojen ylittävien tulosten näytteet olivat tulleet testatuksi uudelleen sääntöjen mukaisesti ja tulokset on vapautettu Efficaan käyttäjän toimesta.

Laitevirheitä ei esiintynyt otannan ajanjaksolla. Näytteen laadusta johtuvia kiinnijäämisiä oli 1 kpl (Niukka näyte – Sample Short). Näytteen tulos oli ollut uusittuna hyväksyttävä.

Otannat vastasivat hyvin toisiaan.

8.3.8.Kolesteroli , high density lipoproteiinit, fP-Kol-HDL

Taulukko 19. HDL:n otannan luokitellut ja näytekohtaisesti tarkistettut tulokset.

Ajanjakso	18.-21.4.2017
Otanta (N)	815

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	807	99,02
Kiinnijääneet	8	0,98

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos	0	0,00
Uusintatulos*	7	0,86
Muu hälytys**	1	0,12

*Uusintatulos erittely:

Mittausalue ylittyy, >3,12 autom laim.	7	0,86
Laitevirhe	0	0,00
Hälytysrajojen ulkop. tulos	0	0,00
Kontrollivirhe, QC error	0	0,00

**Muu hälytys erittely:

Laitevirhe	0	0,00
HIL	0	0,00
Näytteen laatu (ei HIL)	1	0,12
Soita tulos osastolle	0	0,00

Yhteenveto - rajojen ulkopuolisia tuloksia:

Ulkop. tulokset yht.	7	0,86
Alittavat tulokset	0	0,00
Ylittävät tulokset	7	0,86

Taulukko 20. HDL:n toinen otanta (ei eritelty).

Ajanjakso	24.-27.4.2017
Otanta (N)	913

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	903	98,90
Kiinnijääneet	10	1,10

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos	0	0,00
Uusintatulos	9	0,99
Muu hälytys	1	0,11

HDL:n kahdessa eri otannassa tuloksia oli yli 800 kpl (815 kpl ja 913 kpl), aikavälinä neljä päivää (taulukot 19 ja 20). Autovalidointiaste oli kummassakin otannassa noin 99 % (99,02 % ja 98,90 %).

Tarkistetusta ja eritellystä otannasta oli siirtynyt tuloksia **cITm**:stä Efficään välillä 0,525 – 3,6 mmol/l.

Kiinnijääneiden erittelystä voitiin havaita, rajojen ylityksiä oli kaikkiaan 7 kpl ja alituksia ei ollut yhtään (HDL:n hälytysraja matala on sama kuin mittausalue matala). Kaikissa ylityksissä tulos oli >3,12, mitkä oli testattu uudestaan automaattisesti. Rajojen ylittävien tulosten näytteet olivat tulleet testatuksi uudelleen sääntöjen mukaisesti ja tulokset on vapautettu Efficään käyttäjän toimesta.

Laitevirheitä ei esiintynyt otannan ajanjaksolla. Näytteen laadusta johtuvia kiinnijäämisiä oli 1 kpl (Niukka näyte – Sample Short). Niukalle näytteelle on tehty uusintapyyntö **cITm**:iin käyttäjän toimesta. Näytteen tulos on ollut uusittuna hyväksyttävä.

Otannat vastasivat hyvin toisiaan.

8.3.9.Kolesteroli, Low density lipoproteiinit, fP-Kol-LDL

Taulukko 21. LDL:n otannan luokitellut ja näytekohtaisesti tarkistetut tulokset.

Ajanjakso	18.-21.4.2017
Otanta (N)	901

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	896	99,45
Kiinnijääneet	5	0,55

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos >6,0, mutta <14,2	4	0,44
Uusintatulos*	0	0,00
Muu hälytys**	1	0,11

* Ei uusintatuloksia

**Muu hälytys erittely:

Laitevirhe	0	0,00
HIL	0	0,00
Näytteen laatu (ei HIL)	1	0,11
Soita tulos osastolle	0	0,00

Yhteenveto - rajojen ulkopuolisia tuloksia:

Ulkop. tulokset yht.	4	0,44
Alittavat tulokset	0	0,00
Ylittävät tulokset	4	0,44

Taulukko 22. LDL:n toinen otanta (ei eritelty).

Ajanjakso	24.-27.4.2017
Otanta (N)	993

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	985	99,19
Kiinnijääneet	8	0,81

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos	6	0,60
Uusintatulos	1	0,10
Muu hälytys	1	0,10

LDL:n kahdessa eri otannassa tuloksia oli yli 900 kpl (901 kpl ja 993 kpl), aikavälinä neljä päivää (taulukot 21 ja 22). Autovalidointiaste oli kummassakin otannassa yli 99 % (99,45 % ja 99,14 %).

Tarkistetusta ja erittelystä otannasta oli siirtynyt tuloksia cITm:stä Efficiaan välillä 0,77 - 7,52 mmol/l.

Kiinnijääneiden erittelystä voitiin havaita, rajojen ylityksiä oli kaikkiaan 4 kpl ja alituksia ei ollut yhtään (LDL:n hälytysraja matala on sama kuin mittausalue matala). Kaikissa ylityksissä tulos oli >6,0, mutta <14,2 (mittausalueen yläraja). Rajojen ylittävien tulosten näytteet olivat tulleet testatuksi uudelleen sääntöjen mukaisesti ja tulokset on vapautettu Efficiaan käyttäjän toimesta.

Laitevirheitä ei esiintynyt otannan ajanjaksolla. Näytteen laadusta johtuvia kiinnijäämisiä oli 1 kpl (Niukka näyte – Sample Short). Näytteen tulos on ollut uusittuna hyväksyttävä.

Otannat vastasivat hyvin toisiaan.

8.3.10. Kreatiniini, P -Krea

Taulukko 23. Kreatiniinin otannan luokitellut ja näytekohtaisesti tarkistettut tulokset.

Ajanjakso	18.-19.4.2017
Otanta (N)	1647

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	1613	97,94
Kiinnijääneet	34	2,06

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos >250, mutta <2700	15	0,91
Uusintatulos*	2	0,12
Muu hälytys**	17	1,03

*Uusintatulos erittely:

Mittausalue alittuu alustava tulos <5,0	1	0,06
Laitevirhe	0	0,00
Hälytysrajojen ulkop. tulos alustava tulos >250	1	0,06
Kontrollivirhe, QC error	0	0,00

**Muu hälytys erittely:

Laitevirhe	0	0,00
HIL	2	0,12
Näytteen laatu (ei HIL)	5	0,30
Soita tulos osastolle >500	10	0,61

Yhteenveto - rajojen ulkopuolisia tuloksia:

Ulkop. tulokset yht.	27	1,64
Alittavat tulokset	1	0,06
Ylittävät tulokset	26	1,58

Taulukko 24. Kreatiniinin toinen otanta (ei eritelty).

Ajanjakso	20.-21.4.2017
Otanta (N)	1505

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	1472	97,81
Kiinnijääneet	33	2,19

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos	17	1,13
Uusintatulos	2	0,13
Muu hälytys	14	0,93

Kreatiniinin kahdessa eri otannassa tuloksia oli yli 1500 kpl (1647 kpl ja 1505 kpl), aikavälinä kaksi päivää (taulukot 23 ja 24). Autovalidointiaste oli kummassakin otannassa yli 97 % (97,94 % ja 97,81 %).

Tarkistetusta ja eritellystä otannasta oli siirtynyt tuloksia **cITm**:stä Efficaan välillä 20,4 - 886,3 $\mu\text{mol/l}$.

Tarkastetuista tuloksista voitiin havaita, että suurin osa kiinnijääneistä johtui hälytysrajojen ulkopuolisista tuloksista (15 kpl) tai soittorajan ylityksestä (10 kpl); käytännössä tulos > 250, joka vastaa korkeaa hälytysrajaa tai tulos >500, joka vastaa soittorajaa. Yhdenkään näytteen tulos ei ylittänyt mittausalueen ylärajaa (kaikki <2700). Rajojen alittavien ja ylittävien tulosten näytteet olivat tulleet testatuksi uudelleen sääntöjen mukaisesti ja tulokset oli vapautettu Efficaan käyttäjän toimesta. Uusintatuloserittelyssä näkyvän yhden näytteen hälytysrajojen ulkopuolinen tulos >250 oli ollut alustavasti ollut yli rajan, mutta uusittuna hieman alle (uusinnan tulos 249,5 $\mu\text{mol/l}$). Uusintatuloserittelyssä mittausalueen alituksia (<5) oli 1 kpl, mutta minkä tulos uusittuna oli ollut hyväksyntärajoissa. Tästä näytteestä oli tullut myös mittausalueen alitusta koskeva laitevirheilmoitus. Uusinnan tulos oli 57,7 $\mu\text{mol/l}$, mikä vastasi hyvin asiakkaan aikaisempaa tulosta, joka oli tehty aiemmin kuin yllä mainittu mittausalueen alitus -mittausvirheellinen tulos.

Laitevirheitä tai kontrollivirheitä ei otannan ajanjaksolla esiintynyt. Näytteen laadusta johtuvia kiinnijäämisiä oli muutamia (Ikteria 2 kpl, Hyytynyt näyte - Sample Clot 5 kpl). Näistä ikteerisiä näytteitä ei ollut uusittu, eikä lukuarvotulosta ollut vastattu Efficaan. Hyytynyt näyte – hälytyksen saaneet näytteet oli tarkistettu visuaalisesti. Tarkasteluissa ei ollut havaittu silminnäkettäviä hyytymiä, eikä laite ollut antanut uusinnassa toistamiseen Sample Clot -hälytyksiä, joten näytteille oli vastattu tulokset Efficaan.

Otannat vastasivat hyvin toisiaan.

8.3.11. Natrium, P -Na

Taulukko 25. Natriumin otannan luokitellut ja näytekohtaisesti tarkistettut tulokset.

Ajanjakso	18.-19.4.2017
Otanta (N)	1389

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	1358	97,77
Kiinnijääneet	31	2,23

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos 16 kpl <129 1 kpl >150	17	1,22
Uusintatulos*	6	0,43
Muu hälytys**	8	0,58

*Uusintatulos erittely:

Mittausalue alittuu	0	0,00
Laitevirhe	3	0,22
Hälytysrajojen ulkop. tulos 2 kpl alustava tulos <129 1 kpl alustava tulos >150	3	0,22
Kontrollivirhe, QC error	0	0,00

**Muu hälytys erittely:

Laitevirhe	0	0,00
HIL	0	0,00
Näytteen laatu (ei HIL)	5	0,36
Hälytysrajat	1	0,07
Soita tulos osastolle <120	2	0,14

Yhteenveto - rajojen ulkopuolisia tuloksia:

Ulkop. tulokset yht.	23	1,66
Alittavat tulokset	21	1,51
Ylittävät tulokset	2	0,14

Taulukko 26. Natriumin toinen otanta (ei eritelty).

Ajanjakso	20.-21.4.2017
Otanta (N)	1235

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	1216	98,46
Kiinnijääneet	19	1,54

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos	8	0,65
Uusintatulos	8	0,65
Muu hälytys	3	0,24

Natriumin kahdessa eri otannassa tuloksia oli yli 1200 kpl (1389 kpl ja 1235 kpl), aikavälinä kaksi päivää (taulukot 25 ja 26). Autovalidointiaste oli kummassakin otannassa yli 97 % (97,77 % ja 98,46 %).

Tarkistetusta ja eritellystä otannasta oli siirtynyt tuloksia **cITm**:stä Efficaan välillä 114,0-156,8 mmol/l.

Tarkistetuista tuloksista voitiin havaita, että osastoille soitettavia tuloksia oli 2 kpl, rajojen alittavia tuloksia yhteensä 21 kpl ja ylittäviä yhteensä 2 kpl. Rajojen alittavien ja ylittävien tulosten näytteet olivat tulleet testatuksi uudelleen sääntöjen mukaisesti ja tulokset oli vapautettu Efficaan käyttäjän toimesta. Näytteen laadusta johtuvia kiinnijäämisiä oli muutama (Hyytynyt näyte – Sample Clot 5 kpl). Hyytynyt näyte – hälytyksen saaneet näytteet oli tarkistettu visuaalisesti. Tarkasteluissa ei ollut havaittu silminnähtäviä hyytymiä, eikä laite ollut antanut uusinnassa toistamiseen Sample Clot -hälytyksiä, joten näytteille oli vastattu tulokset Efficaan.

Laitevirheitä esiintyi muutama, syy: Tarkista vuodot, prime (Leak Detection, Prime) ja ISE ei mittausrajoissa (ISE Range Over)

ISE-yksiköllä tehtävien kaliumin ja natriumin tulokset vastasivat otannoissa hyvin toisiaan. Monista samoista näytteistä tehdään usein kummatkin ja näin ollen virheet osuvat usein samalle näytteelle kummankin analyytin kohdalta.

Otannat vastaavat hyvin toisiaan.

8.3.12. Triglyseridit, fP-Trigly

Taulukko 27. Triglyseridin otannan luokitellut ja näytekohtaisesti tarkistettut tulokset.

Ajanjakso	18.-21.4.2017
Otanta (N)	829

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	824	99,40
Kiinnijääneet	5	0,60

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos 3 kpl >6,5, mutta <10 1 kpl autom. laimennos >10 (lopullinen tulos 20,928)	4	0,48
Uusintatulos*	0	0,00
Muu hälytys**	1	0,12

* Ei uusintatuloksia

**Muu hälytys erittely:

Laitevirhe	0	0,00
HIL	0	0,00
Näytteen laatu (ei HIL)	1	0,12
Soita tulos osastolle	0	0,00

Yhteenveto - rajojen ulkopuolisia tuloksia:

Ulkop. tulokset yht.	4	0,48
Alittavat tulokset	0	0,00
Ylittävät tulokset	4	0,48

Taulukko 28. Triglyseridin toinen otanta (ei eritelty).

Ajanjakso	24.-27.4.2017
Otanta (N)	927

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	922	99,46
Kiinnijääneet	5	0,54

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos	4	0,43
Uusintatulos	0	0,00
Muu hälytys	1	0,11

Trigly:n kahdessa eri otannassa tuloksia oli yli 800 kpl (829 kpl ja 927 kpl), aikavälinä neljä päivää (taulukot 27 ja 28). Autovalidointiaste oli kummassakin otannassa yli 99 % (99,52 % ja 99,46 %).

Tarkistetusta ja eritellystä otannasta oli siirtynyt tuloksia **cITm**:stä Efficaan välillä 0,403 – 20,928 mmol/l.

Kiinnijääneiden erittelystä voitiin havaita, rajojen ylityksiä oli kaikkiaan 4 kpl ja alituksia ei ollut yhtään (Trigly:n matala hälytysraja on sama kuin matala mittausalue). Kaikissa ylityksissä tulos oli >6,5. Rajojen ylittävien tulosten näytteet olivat tulleet testatuksi uudelleen sääntöjen mukaisesti ja tulokset oli vapautettu Efficaan käyttäjän toimesta. Yhdessä lopullinen tulos (20,928) oli saatu automaattisen laimennoksen jälkeen. Primaaritulos ennen laimennosta oli 16,207. Näytteestä oli tehty automaattinen laimennos mittausalueen ylitystä koskevan säännön mukaisesti (mittausalue -> laajennettu mittausalue).

Laitevirheitä ei esiintynyt otannan ajanjaksolla. Näytteen laadusta johtuvia kiinnijäämisiä oli 1 kpl (Niukka näyte – Sample Short). Näytteen tulos on ollut uusittuna hyväksyttävä.

Otannat vastasivat hyvin toisiaan.

8.3.13. Troponiini T, P -TnT

Taulukko 29. Troponiinin otannan luokitellut ja näytekohtaisesti tarkistetut tulokset

Ajanjakso	18.-28.4.2017
Otanta (N)	831

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	766	92,18
Kiinnijääneet	65	7,82

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos	0	0,00
Uusintatulos*	12	1,44
Muu hälytys**	53	6,38

*Uusintatulos erittely:

mittausalue ylittyy >10 000, autom laim.	1	0,12
Laitevirhe	1	0,24
Hälytysrajojen ulkop tulos	0	0,00
Kontrollivirhe, QC error	10	1,08

**Muu hälytys erittely:

Laitevirhe	0	0,00
HIL	3	0,36
Näytteen laatu (ei HIL)	0	0,00
Soita tulos osastolle	0	0,00
Mittausalue alittuu laitehälytys tulos <3	50	6,02

Yhteenvedo - rajojen ulkopuolisia
tuloksia:

Ulkop. tulokset yht.	51	6,14
Alittavat tulokset	50	6,02
Ylittävät tulokset	1	0,12

Tutkimuskohtaisista asetuksista johtuen Troponin T:n kohdalla mittausalueen alittumisesta (<3 -tuloksesta) **cITm**:n antaa laitehälytyksen (laitehälytyksen mittausalueen alittumisesta). Näistä ei tule hälytystä koskien hälytysrajojen ulkopuolista tulosta.

Troponin T:stä oli mahdollista ottaa kahden viikon aikajaksolla vain yksi kattava otanta (ilman ajanjaksojen päällekkäisyyttä). Saadussa otannassa tuloksia oli 831 kpl, 11 päivän ajanjaksolla (taulukko 29). Autovalidointiaste oli otannassa 92,18 %.

Tarkistetusta ja eritellystä otannasta oli siirtynyt tuloksia **cITm**:stä Efficään välillä 3 (Efficassa <13) - 13895 ng/l.

Kiinnijääneiden erittelystä voitiin havaita, että rajojen alituksia oli kaikkiaan 50 kpl ja ylityksiä 1 kpl. Ylityksen 1 kpl oli >10 000 (mittausalue korkea). Alituksista 50 kpl:ssa tulos oli <13 (mittausalue ja hälytysraja matala). Mittausalueen alituksen vuoksi kiinnijääneitä näytteitä ei ollut testattu uudestaan vaan saatu primaaritulos oli vapautettu Efficään käyttäjän toimesta.

Kontrollivirheitä (QC error) oli 10 kpl, laitevirheitä 1 kpl (microbeadien mahdollinen kontaminaatio -Microbead Carryover). Laitevirheen alaiset näytteet on ohjeistettu uusimaan. Kontrollivirheen alaiset tulokset oli uusittu. Ohjeistuksessa tulosten vapautus sallitaan, jos virheen todetaan johtuvan kontrollista (menetelmä todetaan toimivaksi ennen ja jälkeen kontrollin analysoinnin). Tässä tapauksessa näytteet todettiin uusituiksi ”varmuuden vuoksi,

vaikka virheen syy oli kontrollissa”. Kahden eri kontrollimateriaalin todettiin menneen kontrolliputkissa ristiin ja kontrollien uusinnoissa saatiin hyväksyttävät tulokset. Yksi näyte oli ensin antanut näytteen laatua koskevan virheen (ilmakuplia näytteessä – Sample Air Bubbles). Uusittaessa näytteen kohdalle oli osunut kontrollivirhe ja uusittuna kolmannen kerran oli saatu rajojen puitteissa oleva tulos (ja itseasiassa saman henkilön edellisen näytteen tulosta vastaava tulos). Tilastoissa näyte oli luokiteltu kontrollivirheen alle, koska se oli viimeisin ”toiminto” ennen hyväksyttyä tulosta.

Näytteen laadusta johtuvia kiinnijäämisiä oli muutamia (Hemolyysi 3 kpl). Hemolyyttisiä näytteitä ei ollut uusittu, eikä niitä ollut vastattu numeraalisesti Efficään.

8.3.14. Tyreotropiini, P -TSH

Taulukko 30. Tyreotropiinin otannan luokitellut ja näytekohtaisesti tarkistettut tulokset.

Ajanjakso	18.-21.4.2017
Otanta (N)	957

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	942	98,43
Kiinnijääneet	15	1,57

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos 3 kpl >30, mutta <100 2 kpl >100 mittausalue ylittyy, uusinta laimennettuna	5	0,52
Uusintatulos*	4	0,42
Muu hälytys**	6	0,63

*Uusintatulos erittely:

Mittausalue alittuu, alustava tulos <0,005	1	0,10
Laitevirhe	3	0,31
Hälytysrajojen ulkop. tulos	0	
Näytevirhe	0	0,00
Kontrollivirhe, QC error	0	0,00

**Muu hälytys erittely:

Laitevirhe	1	0,10
HIL	0	0,00
Näytteen laatu (ei HIL)	2	0,21
Soita tulos osastolle	0	0,00
Mittausalue alittuu, tulos < 0,005	3	0,31

Yhteenveto - rajojen ulkopuolisia tuloksia:

Ulkop. tulokset yht.	9	0,94
Alittavat tulokset	4	0,42
Ylittävät tulokset	5	0,52

Taulukko 31. TSH:n toinen otanta (ei eritelty).

Ajanjakso	24.-27.4.2017
Otanta (N)	1063

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	1057	99,44
Kiinnijääneet	6	0,56

Kiinnijääneet -erittely:

Hälytysrajojen ulkop. tulos	2	0,19
Uusintatulos	1	0,09
Muu hälytys	3	0,28

TSH:n kahdessa eri otannassa tuloksia oli noin 1000 kpl (957 kpl ja 1063 kpl), aikavälinä neljä päivää (taulukot 30 ja 31). Autovalidointiaste oli kummassakin otannassa yli 98 % (98,43 % ja 99,44 %).

Tarkistetusta ja erittelystä otannasta oli siirtynyt tuloksia cITm:stä Efficaan välillä 0,004 (Efficassa <0,005) – 131,5 mU/l.

Kiinnijääneiden erittelystä voitiin havaita, että rajojen ylityksiä oli kaikkiaan 5 kpl ja alituksia 4 kpl. Ylityksissä 3 kpl tulos oli >30, mutta <100. Kahden näytteen tulos oli >100 (yli mittausalueen), jolloin siitä oli tehty automaattinen laimennos (laajennettu mittausalue 1000). Lopullinen tulos oli hyväksytty ja vapautettu Efficaan. Alituksista 3 kpl oli alle <0,005. Rajojen alittavien ja ylittävien tulosten näytteet olivat tulleet testatuksi uudelleen sääntöjen mukaisesti ja tulokset oli vapautettu Efficaan käyttäjän toimesta. Yhdellä näytteellä alustava tulos oli alle <0,005 , mutta uusittuna yli 0,005.

Laitevirheitä esiintyi yhteensä 4 kpl, syy mikrobeadien mahdollinen kontaminaatio (Microbead carryover). Laitevirheen alaiset näytteet on ohjeistettu uusimaan. Näytteen laadusta johtuvia kiinnijäämisiä oli muutamia (Hyytynyt näyte – Sample Clot 1 kpl ja ilmakuplia näytteessä – Sample Air Bubbles 1 kpl). Kaikki laitevirheelliset sekä näytteen laadusta kiinnijääneet näytteet oli visuaalisesti tarkastettu ja todettu silmämääräisesti kelvollisiksi. Näytteet oli uusittu ja laite ei ollut antanut toistamiseen ko. hälytyksiä. Tulokset olivat olleet uusittuna hyväksyttävät.

Otannat vastasivat hyvin toisiaan

8.3.15. Tyroksiini, vapaa P -T4-V

Taulukko 32. Tyroksiinin otannan luokitellut ja näytekohtaisesti tarkistettut tulokset.

Ajanjakso	18.-25.4.2017
Otanta (N)	961

Selitteet	Näytteiden lkm	%-osuus
Autovalidoidut	948	98,65
Kiinnijääneet	13	1,35
Kiinnijääneet -erittely:		
Hälytysrajojen ulkop. tulos >25, mutta <100	4	0,42
Uusintatulos*	0	0,00
Muu hälytys**	9	0,94

* Ei uusintatuloksia

**Muu hälytys erittely:

Laitevirhe	0	0,00
HIL	0	0,00
Näytteen laatu (ei HIL)	2	0,21
Soita tulos osastolle		
3 kpl >30		
4 kpl <5	7	0,73

Yhteenveto - rajojen ulkopuolisia tuloksia:

Ulkop. tulokset yht	11	1,14
Alittavat tulokset	4	0,42
Ylittävät tulokset	7	0,73

T4-V:stä oli mahdollista ottaa kahden viikon aikajaksolla vain yksi kattava otanta (ilman ajanjaksojen päällekkäisyyttä). Saadussa otannassa tuloksia oli 961 kpl, 8 päivän ajanjaksolla (taulukko 32). Autovalidointiaste oli otannassa 98,65 %.

Tarkistetusta ja eritellystä otannasta oli siirtynyt tuloksia **cITm**:stä Efficaan välillä 2,75 – 47,12 pmol/l.

Kiinnijääneiden erittelystä voitiin havaita, että rajojen ylityksiä oli kaikkiaan 7 kpl ja alituksia 4 kpl. Ylityksistä 4 kpl oli >25 (hälytysraja korkea), mutta <30 (soittoraja). Soittorajan (>30) ylitti tuloksista 3 kpl. Alituksista 4 kpl oli <5 (alle soittorajan, <5). Rajojen alittavien ja ylittävien tulosten näytteet olivat tulleet testatuksi uudelleen sääntöjen mukaisesti ja tulokset oli vapautettu Efficaan käyttäjän toimesta.

Laitevirheitä ei esiintynyt otannan ajanjaksolla. Näytteen laadusta johtuvia kiinnijäämisiä oli 2 kpl (Hyytynyt näyte – Sample Clot ja ilmakuplia näytteessä – Sample Air Bubbles). Näytteet oli visuaalisesti tarkastettu ja todettu silmämääräisesti kelvollisiksi. Näytteet oli uusittu ja laite ei ollut antanut toistamiseen ko. hälytyksiä. Tulokset olivat olleet uusittuna hyväksyttävät.

TSH:n ja T4-V otannat ovat samankaltaiset, samoista henkilöistä on monesti pyydetty ko. tutkimukset samalla näytteenottokerralla.

8.4. Autovalidointiaste tutkimuksittain

Työssä määritettiin autovalidointiaste yhteensä 27 otannalle. Useampien tutkimusten kohdalla otantoja oli kaksi (2) kpl tutkimusta kohden, mutta T4-V-, Bil- sekä TnT-tutkimuksille oli mahdollista ottaa yksi kriteerit täyttävä otanta. Taulukossa 33 on esitetty autovalidointiasteiden yhteenveto.

Taulukko 33. Autovalidointiaste tutkimuksittain

Tutkimus	Otanta 1 (N)	Autovalidointiaste 1 (%)	Otanta 2 (N)	Autovalidointiaste 2 (%)
AFOS	811	99,26	859	99,30
ALAT	918	98,47	883	98,41
Bil	890	97,87	-	-
CRP	1133	99,38	993	99,30
Gluk	1278	99,14	1352	98,74
K	1418	97,74	1253	98,56
Kol	859	99,30	963	99,69
Kol-HDL	815	99,02	913	98,90
Kol-LDL	901	99,45	993	99,19
Krea	1647	97,94	1505	97,81
Na	1389	97,77	1235	98,46
T4-V	961	98,65	-	-
TnT	831	92,18	-	-
Trigly	829	99,40	927	99,46
TSH	957	98,43	1063	99,44

Yli 99 % autovalidointiasteen ylittivät kummankin otannan suhteen seuraavat tutkimukset: CRP, Kol-LDL, AFOS, Kol sekä Trigly. Yli 99 % autovalidointiaste toteutui noin puolella (48 %) kaikista otannoista.

Yli 98 % (alle 99 %) autovalidointiaste toteutui ALAT-, TSH-, Gluk-, Kol-HDL- sekä T4-V- tutkimuksella, mikä vastasi noin kolmasosaa (30 %) kaikista otannoista.

Yli 97 % autovalidointiaste toteutui seuraavilla tutkimuksilla: Krea, K, Na sekä Bil. Kaikkiaan noin viidesosaa otannoista eli 19 % saavutti 97-98 % autovalidointiasteen.

Tutkimuksista selkeästi alhaisin autovalidointiaste verrattuna muihin tutkimuksiin oli TnT- tutkimuksella. Siinä autovalidointiaste oli 92 %. Suurin merkittävä tekijä TnT-tutkimuksen alhaisempaan prosenttiin oli laitehälytys mittausalueen (< 3) alituksesta, joita oli n. 6 %. Myös kontrollivirheitä oli TnT-tutkimuksen otannassa noin 1 % verran.

Tämän työn tutkimuksista selkeästi alhaisin autovalidointiaste (92 %) oli TnT-tutkimuksella. Suurin syy alhaiseen prosenttiin oli laitehälytys mittausalueen (< 3) alituksesta, joita oli n. 6 % verran. Myös kontrollivirheitä oli noin 1 % verran. Tämän työn otantojen keräämisen ja analysoinnin jälkeen **cITm**:n asetuksia on muutettu niin, että TnT-tutkimuksen tulokset < 3 antavat edelleen tuloshälytyksen (laitehälytyksen), mutta ne vapautuvat nyt automaattisesti, huomioiden TnT-tutkimuksen lisäsäännön (uusinta: jos 1 vrk aikana ollut tulos >50) ja mahdolliset muut hälytykset tai virheilmoitukset, jotka estävät autovalidoitumisen. Muutoksen

johdosta otettiin uusi otanta verrattavaksi (16.4.2018-24.4.2018, 8 pvä), jolloin TnT:n autovalidointiasteeksi saatiin 99,6 %.

Vapautuneita tuloksia **cIT**m:stä Efficaan tutkimuskohtaisesti tulosalueen mukaisesti on esitetty taulukossa 34:

Taulukko 34. Efficaan vapautuneet tulokset

Tutkimus	Yksikkö	Tulostusalue Effica	Alhaisin vapautunut tulos	Korkein vapautunut tulos
AFOS	U/l	5 - 6000	20,8	677,2
ALAT	U/l	5 - 7000	5	1598,7
Bil	µmol/l	2,5 - 1300	2,1	544
CRP	mg/l	1 - 700	0	394,3
Gluk	mmol/l	0,11 - 83,2	2,35	23,52
Kalium	mmol/l	1,5 - 10	2,39	6,2
Kol	mmol/l	0,1 - 207	2,07	10,2
Kol-HDL	mmol/l	0,08 - 6,24	0,525	3,6
Kol-LDL	mmol/l	0,1 - 28,4	0,77	7,52
Krea	µmol/l	5 - 10800	20,4	886,3
Natrium	mmol/l	80 - 180	114	156,8
T4-V	pmol/l	0,5 - 100	2,75	47,12
TnT	ng/l	13 - 100000	3	13895
Trigly	mmol/l	0,1 - 50	0,403	20,928
TSH	mU/l	0,005 - 1000	0,004	131,5

8.5. Uusinnat

Hälytysrajojen ulkopuolella olevien tulosten uusinnat on taulukoitu liitteeseen 5. Liitteeseen on koottu rinnakkaisia tuloksia uusinnoista; taulukossa on esitetty alkuperäisen tuloksen lukuarvo, uusinnan lukuarvo sekä näiden kahden tuloksen ero lukuarvona ja prosenttina. Taulukkoon ei ole lisätty näytteiden tuloksia, minkä kohdalla oli ilmoitettu laite- tai näytevirhe. Myöskään mittausalueen alittavia tai ylittäviä näytetuloksia ei ole sisällytetty taulukkoon ts. taulukko ei sisällä näytteitä näytelaimennokseen perustuvalta laajennetulta mittausalueelta, koska näiden näytteiden tulokset eivät ole vertailukelpoisia (ensimmäisen tuloksen kohdalla mittausrajoite esim. pitoisuudesta johtuen, jolloin ylitetään mittausalue ja laitteelta saatu ensimmäinen reaaliarvo ei vastaa todellista). Tai laitevirheen kohdalla laitteen antama reaaliarvo ei ole todellinen vaan laitevirheen alainen. Uusintatiedot on tarkasteltu yksittäisten näytteiden näyتهistoriatiedoista. Uusinnoista ei ole mahdollista saada yhteenvetoa suoraan järjestelmästä.

Koottujen tulosten perusteella (liite 5) uusinnat vastasivat tässä työssä hyvin toisiaan ja eroa lukuarvoissa tai prosentuaalisesti ei juurikaan esiinny. Yksittäisiä näytekohtaisia tuloseroja voitiin havaita esim. Gluk- tutkimuksella (suurin yksittäinen ero % -3,3) T4-V -tutkimuksella (suurin yksittäinen ero % -4,3 %), Kol -tutkimuksella (suurin yksittäinen ero % -4,1) sekä Krea-tutkimuksella (suurin yksittäinen ero % -3,5). Uusunnoissa esiintyvillä rinnakkaisilla tuloksilla ei ollut kliiniseen tulkintaan vaikuttavia eroja, tulokset olivat vertailukelpoisia.

8.6. Deltatarkistus

Tämän työn tekovaiheessa tässä työssä esiintyvät **cITm**:n deltatarkistussäännöt oli juuri todettu sääntöjen puitteissa toimiviksi. Osalle tutkimuksia ei ollut työn tekovaiheessa kertynyt varmuudella potilastuloksia deltatarkistussääntöön määritellyn ajanjakson ajan. **cITm** suorittaa deltasääntöihin perustuvan vertailun deltatarkistussääntöön määritellyn ajan perusteella, mikä on maksimissaan 120 päivän pituinen ajanjakso (aika, jona potilastulokset säilyvät järjestelmässä).

Deltatarkistussääntöjen tarkastelua ei suoritettu tämän työn pääasiallisten otantojen kohdalla. Deltatarkistuksen tarkastelua varten otettiin myöhemmin (08/2018) erillinen pienempi otanta, jolloin potilastuloksia oli varmuudella järjestelmässä kaikkien deltasääntöjen alaisten tutkimusten suhteen 120 päivää (liite 6). Suppeampi tarkastelu suoritettiin tämän työn pääotantojen jälkeen ja tarkastelu ei kokonaismääräisesti vastannut tämän työn otantojen tarkasteluja (ei ole suoritettu vertailua useampaan erilliseen otantaan eikä näytekohtaisia historiatietoja ole tarkasteltu yksityiskohtaisesti).

Tuloksista voidaan havaita, että deltasäännöillä on merkitystä autovalidointiin ja näytteiden tulosten automaattiseen vapautumiseen. Useampien tutkimusten kohdalla esiintyi näytteitä, joiden tulokset olivat alittaneet tai ylittäneet hälytysrajat, mutta jotka oli hyväksytty automaattisesti deltasäännön perusteella. Erityisesti merkitystä oli hälytysrajan ylittävillä tuloksilla. Hälytysrajan ylittävissä tuloksissa deltasääntö oli voimassa AFOS-, ALAT-, Bil-, K-, Kol-, Kol-LDL-, Krea-, Na-, T4-V-, Trigly-, sekä TSH -tutkimuksilla. Näistä hälytysrajojen vuoksi ensi tilassa kiinnijääneistä tuloksista autovalidoitui eli vapautui automaattisesti deltasäännön perusteella prosentuaalisesti seuraavasti (suluissa kpl määrät); AFOS: 56 % (5/9), ALAT: 25 % (2/8), Bil: 83 % (5/6), K: 25 % (1/4), Kol: 0 % (0/1), Kol-LDL: 0 % (0/0), Krea: 91 % (71/78), Na: 69 % (11/16), T4-V: 14 % (1/7), Trigly: 0 % (0/5) sekä TSH: 100% (1/1). Hälytysrajan alittavissa tuloksissa deltasääntö oli voimassa K-, Na-, ja T4-V -tutkimuksilla. Näissä kiinnijääneistä tuloksista autovalidoitui deltasäännön perusteella tuloksia seuraavasti; K: 27 % (3/11), Na: 60 % (24/40) sekä T4-V: 0 % (0/0).

Tässä työssä esiintyvän suppeamman otannan perustella deltatarkistusääntö nosti useiden tutkimusten autovalidointiastetta.

8.7. Hemolyytiset, ikteeriset ja lipeemiset näytteet

cITm:iin on määritelty tutkimuskohtaiset hyväksyntärajat hemolyysille, ikterialle sekä lipemialle. Asetettujen sääntöjen mukaisesti, HIL-indeksin mukaisen hälytyksen alainen tulos jää kiinni, eikä autovalidoidu **cITm**:ssä.

Tässä työssä hemolyyttisten ja ikteeristen näytteiden kohdalla tutkimuksen lopulliseksi tulokseksi oli vastattu Efficaan "HUOM" ja kommenttikenttään lausunto hemolyysistä tai ikteriasta ohjeiden ja **cITm**:n kenttien / tulosten mukaisesti. Kalium -tutkimuksen hemolyyttisen hälytyksen saaneista näytteistä kaksi (2/7) oli testattu virheellisesti uudestaan käyttäjän toimesta niin, että vain itse tutkimus (kalium) oli uusittu ilman HIL-indeksimittausta. Kaikki hemolyyttisestä syystä hälytyksen saaneet tulokset oli kuitenkin vastattu Efficaan HUOM-tuloksella eli virheellistä numeraalista uusintatulosta, ilman HIL-indeksin mittausta, ei ollut vapautettu eteenpäin. Käytäntö noudattaa standardia SFS-EN ISO 15189:2012, sillä häiriötekijöiden (jotka voivat muuttaa tutkimustulosta) alaisia tuloksia ei oltu vastattu eteenpäin numeraalisella tuloksella.

Lipemian kohdalla näyte oli ultrasentrifugoitu. Saatu numeraalinen uusintatulos oli hyväksytty ja vapautettu Efficaan myös ohjeiden mukaisesti. Näytekohtaisesti tarkistettut HIL-indeksin mukaiset hälytykset on koottu taulukkoon 35.

Taulukko 35. Luokiteltujen ja näytekohtaisesti tarkistettujen otantojen HIL-indeksin mukaiset hälytykset. Taulukossa viiva (-) tarkoittaa, ettei HIL-indeksin mukaista hälytysrajaa ole käytössä ko. tutkimukselle.

Tutkimus	Hemolyysi (H)	H osuus tutkimuskohtaisesta otannasta %	Ikteria (I)	I osuus tutkimuskohtaisesta otannasta %	Lipemia (L)	L osuus tutkimuskohtaisesta otannasta %
AFOS	0	0	0	0	-	-
ALAT	0	0	0	0	0	0
Bil	0	0	-	-	1	0,22
CRP	0	0	-	-	0	0
Gluk	-	-	-	-	-	-
Kalium	7	0,35	-	-	-	-
Kol	0	0	0	0	-	-
Kol-HDL	-	-	0	0	-	-
Kol-LDL	-	-	-	-	-	-
Krea	0	0	2	0,12	-	-
Natrium	-	-	-	-	0	0
T4-V	0	0	0	0	-	-
TnT	3	0,36	-	-	-	-
Trigly	0	0	0	0	0	0
TSH	0	0	0	0	-	-

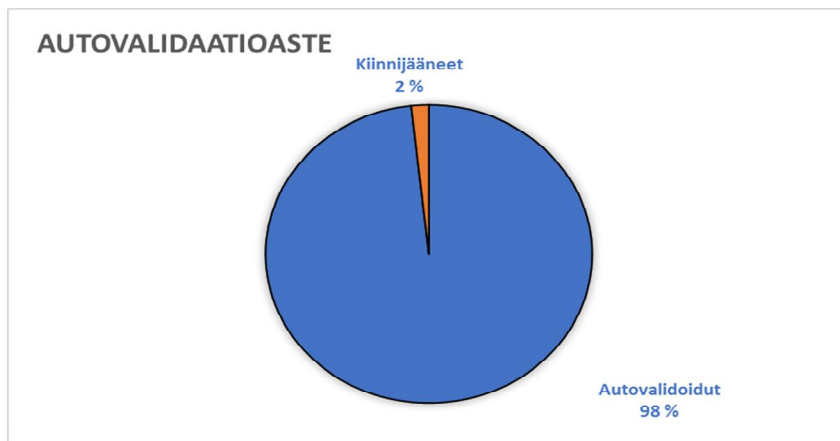
Taulukosta voidaan havaita, että hemolyysin, ikterian tai lipemian aiheuttamia tuloshälytyksiä esiintyi yksittäisiä tutkimuskohtaisesti. Näissä otannoissa ei esiintynyt eri HIL-hälytystä samalla tutkimuksella tai näytteelle vaan esimerkiksi Krea-tutkimuksen kohdalla oli kaksi (2) ikterian aiheuttamaan hälytystä, muttei yhtään hemolyysin aiheuttamaa. Krea-tutkimukselle ei ole käytössä lipemiaa koskevaa hälytystä.

8.8. Yhteenveto – kaikki tutkimukset

Kaikkien tässä työssä esiintyvien tutkimusten autovalidoidut ja kiinnijääneet tulokset on esitetty taulukossa 36 ja kuvaajassa 1. Kiinnijääneiden erittely on koottu taulukkoon 37 ja kuvaajaan 2. Taulukosta ja kuvaajasta voidaan havaita, että kaikkien tutkimusten yhteenlaskettu autovalidointiaste oli korkea. Kiinnijäämisen syistä suurin osa johtui rajojen alituksista tai ylityksistä, sisältäen kaikki asetetut hälytys-, soitto- sekä mittausalueiden rajat.

Taulukko 36. Tulokset yhteensä (kaikki 15 tutkimusta).

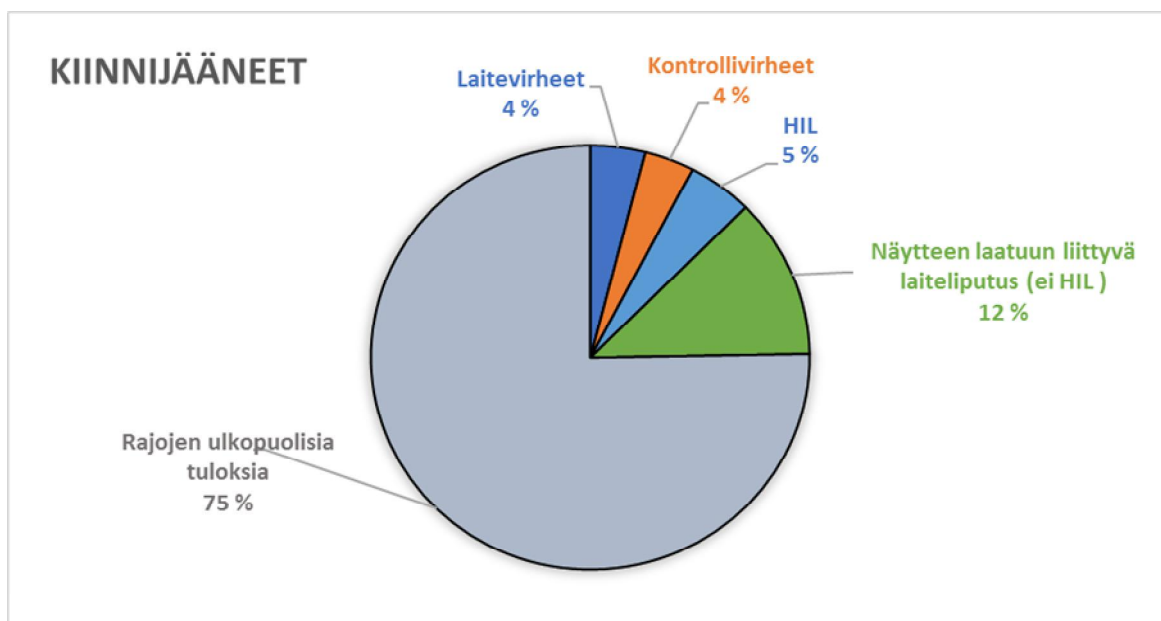
Selite	Lkm	%-osuus
Tuloksia yhteensä	15637	-
Autovalidoidut	15366	98.27
Kiinnijääneet	271	1.73



Kuvaaja 1. Autovalidointiaste, kaikki tutkimukset

Taulukko 37. Kiinnijääneiden erittely (kaikki 15 tutkimusta)

Selite	Lkm	%-osuus
Kiinnijääneet yhteensä	271	-
Rajojen ulkopuolisia tuloksia	204	75,28
Laitevirheet	11	4,06
Kontrollivirheet	10	3,69
HIL	13	4,80
Muu näytteen laatuun liittyvät laitehälytys	33	12,18



Kuvaaja 2. Kiinnijääneiden erittely

8.9. Tutkimusten tulosten vaikutus laboratorion toimintaan

Tässä työssä selvitettiin potilastulosotannoista autovalidointiaste sekä asetettujen sääntöjen toteutuminen (15 tutkimusta) PHSOTEY:n kemian laboratoriossa. Autovalidointiastetta ei oltu määritetty aikaisemmin. Kirjallisuusviitteiden perusteella pyrittiin 95 % autovalidointiasteeseen. Autovalidointiasteet todettiin korkeiksi tämän työn tulosten perusteella. Analyysilaitteistoa käyttävän laboratoriohenkilökunnan mukaan analyysiprosessin toiminnan koettiin selkiintyneen, kun autovalidointi oli saatu käyttöön työssä esiintyvällä laajuudella.

Tämän työn tulosten perusteella alhaisin autovalidointiaste todettiin TnT-tutkimuksella. Tnt-tutkimuksen autovalidointisääntöä muutettiin myöhemmin, minkä johdosta autovalidointiaste kasvoi 92,2 %:sta 99,6 %:iin.

Työn alkuvaiheessa ilmeni, että tutkimuskohtaiset asetukset **cITm**:ssä vaikuttavat siihen, miten näytekohtaiset tulosta koskevat ilmoitukset/hälytykset/virheet ilmenevät. **cITm**:stä ei ollut saatavilla yksiselitteistä kattavaa taulukko- tai raporttipohjaa automaattisesti vaan jokainen otanta tuli tarkastella erikseen. Kiinnijääneiden näytteiden tulokset tuli tarkistaa yksityiskohtaisesti näytekohtaisista historiatiedoista. Tämä rajoittaa **cITm**:stä muodostettavien raporttien käyttöä päivittäisenä analyysiprosessin seurannan työkaluna. Tietojärjestelmien raportointiominaisuuksien kehittäminen on otettu esille laitevalmistajien kanssa.

Autovalidointiasteen ollessa korkea, on tärkeää selvittää, että vapautuvat tulokset ovat mittausalueella ja ettei kiinnijääneitä tuloksia ole vapautettu eteenpäin väärin perustein.

Analyysilaitteiston ja asetettujen sääntöjen todettiin toimivan odotella tavalla. Toimintavoissa havaittiin muutamia kehitettäviä osa-alueita, mitkä käytiin läpi analyysilaitteistoa käyttävän henkilökunnan kanssa sekä päivitettiin ohjeita. Näitä olivat mm. näytteiden ja tulosten käsittely HIL-hälytyksen yhteydessä, kontrollivirheet sekä uusintakäytännöt. Tässä työssä esiintyvien näytteiden kohdalla esiintyi yksittäisiä näytteiden uusimisia virheellisesti ylimääräisiä kertoja, mikä hidastaa prosessia. Tämä pyritään sujuvoittamaan perehdytyksellä ja ohjeistuksella. Ylimääräiset uusinnat koskivat kuitenkin vain muutamaa näytettä, mikä ei välittömästi vaikuttanut kokonaisprosessiin. Myös **ciTm**:iin ja validointikäytäntöihin liittyvää ohjeistusta on päivitetty säännönmukaisesti. Kuten tässäkin työssä tuli esille niin **ciTm**:n kommentteja, hälytyksiä ja virheilmoituksia on monia erilaisia ja ne saattavat esiintyä eri tavoin eri tutkimusten kohdalla, pyritään työpisteen toimintatavat selkeyttämään parhaalla mahdollisella tavalla.

Analyysilaitteistoa käyttävän laboratoriohenkilökunnan mielestä autovalidointisäännöt ja niihin liittyvä ohjeistus, mitä on parannettu useiden ohjepäivitysten myötä, on koettu työpisteellä työtä helpottavaksi tekijäksi. Työpisteen toiminnan (rutiinin) vakiintuessa analyysilaitteiden ja esikäsittelyradan pidempiaikaisen käytön myötä, työpisteen vastuukäyttäjät ovat saaneet vapautettua aikaa muihin ylläpidollisiin tehtäviin. Autovalidointisäännöt ovat vähentäneet manuaalisten työvaiheiden määrää.

Tutkimuksen tulosten perusteella autovalidointiaste tiedetään korkeaksi, joten voidaan keskittyä kemian ja immunokemian automaatiotyöpisteen prosessin kehittämiseen niin, että se tukee työpisteen toimintaa autovalidointia hyödyntäen. Kehitystyö on mahdollista suunnata niin, että autovalidoinnin alaiset näytteet kulkevat prosessissa sujuvasti ja, että kiinnijääneet näytteet käsitellään mahdollisimman yhdenmukaisesti. Kiinnijääneitä näytteitä on todennetusti prosentuaalisesti vähän, mutta ilman niihin liittyvää selkeää ohjeistusta ja toimintatapamallia, kulutetaan niihin suhteellisen paljon aikaa.

Ilman laiterikkoja tai -huoltoja automaatiotyöpisteen toiminta autovalidointia hyödyntäen on kaikinensa sujuvaa. Vastausviiveitä mietittäessä kehittämistarve onkin näytteenoton sujuvoittamisessa sekä näytteiden logistiikassa laboratorioon.

Määritetty autovalidointiaste on konkreettinen lukuarvoinen tapa ilmaista ja perustella laboratorion tietyn analyysilaitteiston prosessin tehokkuutta yhdessä läpimenoaikojen kanssa. Mikäli autovalidointiaste voitaisiin määrittää yhdessä läpimenoaikojen kanssa säännöllisesti esim. kuukausiraporttien muodossa, antaisi se kattavan kuvan analyysilaitteiden todellisesta toiminnasta.

9. POHDINTA

Tässä työssä keskityttiin 15 yleisimmin Päijät-Hämeen laboratoriopalveluissa tehtävään kemian ja immunokemian tutkimukseen. Nämä tutkimukset muodostivat vuonna 2016 noin 60 % kaikista laboratoriossa tehtävien tutkimusten kokonaismäärästä. Työhön valittiin tutkimukset, joita tehdään Rochen analysaattoreilla (**cobas®** 8000 modular analyzer series) määrällisesti eniten. Autovalidointiastetta ei ollut aikaisemmin määritetty. Lisäksi haluttiin varmentaa, että jokainen autovalidoinnin ulkopuolelle jäänyt näyte on jäänyt kiinni oikein perustein ja siltä osin autovalidointisääntöjen toimivuus tulisi tarkistettua työssä esiintyvien tutkimusten osalta.

Välitietojärjestelmästä **cITm**:stä oli mahdollista tarkistaa näytteiden yksityiskohtaisia tietoja kahden viikon ajan, mille ajanjaksolle oli mahdollista sovittaa tulosten määrästä riippuen yksi tai kaksi erillistä n. 1000 tuloksen otantaa. **cITm** tallentaa näytekohtaiset tiedot 120 päivän ajan, mutta tarkennetut tiedot oli mahdollista saada esille hakutoiminnoin vain kahden viikon ajan. Tässä työssä tehtyjen pääasiallisten hakutoimintojen jälkeen tarkennettujen näytetietojen saatavuus **cITm**:ssä on muuttunut kahdesta viikosta 120 päivään **cITm**:n ohjelmistopäivitysten myötä. Tämä mahdollistaa jatkossa pidemmän hakuajanjakson, kunhan haettavien tulosten kokonaislukumäärän raja ei ylitä. Tulosten yksityiskohtaisessa tarkastelussa tuli esille, että mm. rajojen ulkopuolisia tuloksia tuli välitietojärjestelmän kirjaamana myös muilla statuksilla kuin primaaristi ilmoitettu ”Hälytysrajojen ulkop. tulos”. Tämä johtui esimerkiksi menetelmäkohtaisesti poikkeavasti asetuista rajoista, laitevirheestä tai uusinnan tapahtumaketjusta. Tämä edellytti, että kaikki kiinnijääneet tulokset tuli tarkastella yksityiskohtaisesti ja selvittää näytteen tuloksen tapahtumaketjut historiatiedoista.

Työssä esiintyvien tutkimusten autovalidointiasteet todettiin korkeiksi. 99 % autovalidointiaste ylittyi seuraavilla tutkimuksilla: CRP, Kol-LDL, AFOS, Kol sekä Trigly. 98 % autovalidointiasteen ylittivät tutkimukset: ALAT, TSH, Gluk, Kol-HDL sekä T4-V. 97 % autovalidointiaste toteutui seuraavilla tutkimuksilla: Krea, K, Na sekä Bil. Tutkimuksista selkeästi alhaisin autovalidointiaste oli TnT-tutkimuksella (92 %). Kirjallisuusviitteiden perusteella oli odotuksena saavuttaa > 95 % autovalidointiaste, joka saavutettiin kaikkien muiden paitsi Tnt-tutkimuksen osalta. Muiden kuin Tnt-tutkimuksen autovalidointiaste oli jopa yli 97 %. Tnt-tutkimuksen autovalidointisääntöä muutettiin myöhemmin, minkä johdosta autovalidointiaste kasvoi 92,2 %:sta 99,6 %:iin.

Korkean autovalidointiasteen kohdalla on aiheellista miettiä, että laaditut säännöt toimivat oikein ja ettei tuloksia vapaudu virheellisesti. Tämän työn otannoissa esiintyneet näytteet ja niiden **cITm**:stä Effican vapautuneet tulokset olivat sallitulla mittausalueella. Mikäli laite oli

antanut laitevirheen tai jos jokin asetettu hälytysrajaa koskeva sääntö oli alitettu tai ylitetty, oli tulos jäänyt ensi tilassa kiinni **cITM**:iin.

Tässä työssä suurin osa kiinnijääneistä tuloksista johtui asetettujen hälytysrajojen alituksista tai ylityksistä. Hälytysrajojen alittavat tai ylittävät näytetulokset uusittiin. Uusittuina näytteillä oli kaksi tulosta (primaari- ja uusintatulokset), joiden tuli vastata toisiaan, jotta tulos voitiin vapauttaa Efficään. Koottujen tulosten perusteella (liite 5) uusinnat vastasivat tässä työssä hyvin toisiaan ja eroa lukuarvoissa tai prosentuaalisesti ei juurikaan esiinny. Laboratoriohoitajat ovat kokeneet käytännössä ongelmaksi tulosten vastaavuuden arvioinnin. Missä tapauksessa tulokset ovat ”tarpeeksi vastaavia”, että tuloksista toinen voidaan vapauttaa laboratoriotietojärjestelmään ja missä tapauksissa olisi aiheellista testata vielä kolmannen kerran. Selkeää sääntöä on pohdittu ja sen toteutus vaatisi tutkimuskohtaiset rajat. Toisissa tutkimuksissa jo muutaman prosentin ero tulosten välillä on kliinisesti merkitsevä, kun taas toisissa tutkimuksissa suurempikaan ero ei ole kliinisesti merkitsevää. Lisäksi tulee huomioida, että menetelmän toistettavuus voi olla huonompi, jos tulos on mitta-alueen ylä- tai alapäässä. Tulosten vastaavuuden arvioinnissa tulisi siis huomioida tutkimuskohtainen mitta-alue, viitearvot sekä kliininen merkitsevyys tulomuutoksessa. Lisäksi tulisi arvioida tutkimuskohtaisesti, ilmoitetaanko mahdollinen tulosero prosentteina, absoluuttisina arvoina vai hyödyntäen molempia.

Riittävän suuri aineisto tehdyistä uusinnoina mahdollistaisi hyväksyntäkriteereiden laadinnan uusinnoina. Useimmat välitietojärjestelmät eivät anna yhteenvedona esimerkiksi raporttimuodossa tietoa tehdyistä uusinnoina. Uusintatulosten kerääminen näytekohtaisista historiatiedoista on täysin manuaalista, ts. työlästä ja virhealtista. Välitietojärjestelmästä saatavat raportit tai yhteenvedot uusinnoina on toivottu kehitysideo laitevalmistajille.

Uusinnat ja niihin kulutettu aika prosessin sujuvuuden ja läpimenoaikojen kannalta on herättänyt keskustelua. Silloin, kun uusinnat tehdään automaattisesti analysointilaitteilla järjestelmän luoman uusintapyyntöön mukaisesti, ylimääräistä aikaa kuluu karkeasti vain testin analyysiajan verran. Uusinnan vaatiessa manuaalisia toimintoja, hidastaa se prosessia huomattavasti ja lisää virheiden mahdollisuutta (uusintaan väärä näyte, laimennetaan väärin jne.). Uusintojen teko ja toimintatavat tulee olla selkeästi ohjeistettu, jotta prosessi on sujuvaa ja virheet minimoidaan. Automaattisen uusinnan kohdalla järjestelmässä tulisi näkyä selkeästi tulostulot tai lisätiedoissa, onko automaattinen uusinta tehty pienemmällä näyttemäärällä (esim. merkintä Dec), suuremmalla näyttemäärällä (esim. merkintä Inc). Mikäli uusintaan liittyy manuaalisia laimennoksia, tulisi se myös lukea järjestelmän kommentteissa, jotka ohjaavat työntekijää. Näiden osalta perehdyttäminen ja ohjeistuksen tarkentaminen ovat aiheellisia useissa laboratorioissa. Näihin on kiinnitetty huomiota myös PHSOTEY:ssä.

Korkeiden hälytysrajojen käyttö silloin, kun laite tekee automaattisen uusinnan laimennetusta näytteestä, on mielenkiintoinen pohdinnan aihe. Tämän työn kohdalla korkeiden hälytysrajojen takia uusitut näytteet tulivat vastatuiksi. Käyttäjä tarkisti tulokset ja suoritti näytteiden tulosten vapautukset. Tässä työssä esiintyvien tutkimusten kohdalla ei ollut tarvetta manuaalisesti tehtäviin lisälaimennoksiin. Tulokset vapautettiin sellaisenaan, kuin ne oli laitteilta saatu esimerkiksi automaattisen laimennoksen jälkeen.

Monissa järjestelmissä ilmoitukset alituksista, ylityksistä, laimennoksista, suuremmista pipetointimääristä, uusunnoista sekä manuaalisista lisälaimennoksista tulevat esille välitietojärjestelmässä eri tavoin tutkimuksesta tai tapauksesta riippuen. Näin olleen tietyt kommentit, huomautukset, ilmoitukset tai hälytykset saattavat jäädä huomiotta tai toimitaan virheellisesti. Nämä tiedot eivät välity potilastietojärjestelmään vaan sinne välittyy lopullisesti hyväksytty tulos tai kirjaus siitä, ettei näytettä tai tutkimusta ole voitu suorittaa tietystä syystä ja pyydetään mahdollisesti uusi näyte. Kun on epäily, että näytteen häiriötekijä voi muuttaa tutkimustulosta (esimerkiksi hemolyyttiset ja ikteeriset näytteet), ohjaa **cITm:n** kuittaamaan tuloksen, jossa Efficaan ei mene numeraalista tulosta vaan "HUOM" ja lausunto. Tämä noudattaa standardia SFS-EN ISO 15189:2012.

Epäiltäessä virheellistä toimintatapaa, välitietojärjestelmästä on mahdollista selvittää tietyt näytettä koskevat toimet jälkikäteen tiettyjen järjestelmäkohtaisten ajanjaksorajoitteiden puitteissa. Järjestelmään kirjautuu tieto myös toimintojen tekijästä. Aina ei kuitenkaan pystytä selvittämään yksityiskohtaisesti jälkikäteen, miten työpisteessä on toimittu. Näin ollen ajantasaisella ohjeistuksella sekä kattavalla perehdytyksellä on suuri toiminnallinen vastuu luotettavien tutkimustulosten takaamiseksi. Käytännön toimintaa ja perehdytystarvetta havainnollistava esimerkki; analyysilaitteiston käyttäjien tulisi osata erottaa, onko kyseessä mittausalueen alitus tai ylitys vai hälytysrajan alitus tai ylitys. Mittausalueen alituksen tai ylityksen kohdalla tulee tietää, tekeekö laite automaattisen laimennoksen tai käyttääkö laite tarvittaessa automaattisesti pienempää tai suurempaa näytemäärää (laajennettu mittausalue), vai tuleeko edellä mainitut toimenpiteet suorittaa käyttäjän suorittaa toimesta ennen näytteen uusintaa. Nämä asiat tulee olla selkeästi ohjeistettu sekä perehdytetty kaikille analyysilaitteiston käyttäjille.

PHSOTEY:ssä asetettujen rajojen alituksiin ja ylityksiin sisältyvät myös deltatarkistussäännöt niin, että ensi tilassa kiinnijääneet tulokset vapautuvat toteutuneiden deltasääntöjen perusteella. Poikkeuksena on sääntö Tnt-tutkimuksessa, jossa hälytysrajan alittavan tutkimustuloksen omaava näyte uusitaan, jos näytteelle on ollut yhden vuorokauden aikana tulos >50 . Tämän työn tekovaiheessa tässä työssä esiintyvät deltatarkistussäännöt olivat juuri todettu sääntöjen puitteissa toimiviksi. Osalle tutkimuksia ei ollut työn tekovaiheessa kertynyt varmuudella potilastuloksia 120 päivän ajan. Myöhemmin suoritettu

deltatarkistussääntöjen tarkastelu erillisestä otannasta osoittaa, että autovalidointiaste kasvaa PHSOTey:ssä asetettujen deltatarkistussääntöjen mukaisesti. Deltasääntöjen arviointi olisi mielenkiintoinen lisätutkimusaihe niin, että tarkastelua suoritettaisiin mahdollisimman pitkällä aikavälillä ja kattavalla otannalla. Näin saisi tarkemman kuvan, millainen osuus autovalidoinnista perustuu deltatarkistussääntöihin eli kuinka paljon ensi tilassa kiinnijääneitä tuloksia vapautuukin deltasääntöjen perusteella ja kuinka paljon siinä toistuu esim. saman potilaan näytteitä.

Tässä työssä kontrollivirheitä esiintyi TnT-tutkimuksen kohdalla 10 kpl (1 % TnT-tutkimuksen otannasta). Kontrollivirheitä esiintyy rutiinitoiminnassa säännöllisesti. Virheet johtuvat useimmiten kontrollinäytteiden esikäsittelystä, sillä eri kontrollituotteet joudutaan pipetoimaan käsin laitteen hyväksymiin putkiin tai kippoihin. Kontrollit on ohjeistettu analysoimaan ennen suuren näytemäärien saapumista laboratorioon. Kontrollivirheen kohdalla **cITm** pysäyttää eli lukitsee kaikki tietyn tutkimuksen ja tietyn analysaattorin kontrollivirheen jälkeen analysoidut potilastulokset. Mikäli kontrollivirhe todetaan johtuvan menetelmä- tai laitevirheestä, millä on vaikutusta tulostasoon, on kontrollivirheen jälkeiset näytteet ohjeistettu uusimaan. Samoin kontrollivirhettä edeltävät näytteet uusitaan niin, että kaikki menetelmä- ja laitevirheen aikaiset potilasnäytteet tulevat uusituiksi ja saavat luotettavan tuloksen. **cITm**:n lukituksen lisäksi kontrollivirheen alainen tutkimus on mahdollista laittaa analysaattorikohtaisesti ”sulkuun eli maskiin”, joka estää ko. tutkimuksen potilasnäytteiden analysoinnin kyseisellä analysaattorilla. Vasta kun on selvitetty kontrollivirheen syy, tehty korjaavat toimenpiteet ja uusittu kontrolli hyväksytysti, sallitaan potilasnäytteiden analysointi uudelleen.

Näytteen laadullisista tekijöistä johtuvia kiinnijäämisiä oli kohtuullisesti tässä työssä. Hemolyysin, ikterian tai lipemian vuoksi jäi kiinni odotettua vähemmän näytteitä. Hemolyyttisten ja ikteeristen näytteiden kohdalla tilaajalle välittyy tieto (Efficassa), että numeraalista tutkimustulosta ei ole vastattu hemolyysistä tai ikteriasta johtuen. Tarvittaessa pyydetään uusi näyte (standardi SFS-EN ISO 15189:2012). Lipemian kohdalla Efficassa ei välity tietoa mahdollisista jatkotoimenpiteistä esimerkiksi ultrasentrifugoinnista ennen hyväksytyn tuloksen saamista. Jatkotoimenpiteiden uusintapyyntötiedot ja hälytykset ovat näkyvillä **cITm**:ssä. Lipeemisen näytteen jatkokäsittely on ohjeistettu ja näin pyritään takaamaan, että ultrasentrifugointi suoritetaan vain sallituille tutkimuksille. **cITm**:iin ei kirjata erillisiä toimenpiteitä työpisteen tekijän toimesta, jos toimitaan **cITm**:n antamien ohjeiden sekä työpistehojien mukaisesti. Poikkeustilanteissa ja toimintatapojen suunnitelmallisissa poikkeamissa lisätiedot kirjataan järjestelmiin sekä lomakkeisiin, joissa tulokset ja/tai näytetiedot ovat esillä.

Muista näytetekijöistä johtuen jäi näytteitä enemmän kiinni kuin osattiin odottaa. Erityisesti Hyytynyt näyte - Sample Clot – hälytyksen saaneita näytteitä esiintyi eri tutkimuksissa. Nämä

kaikki oli tarkastettu visuaalisesti käyttäjän toimesta ja analysoitu uudestaan. Uusittuna analysaattorit eivät olleet enää ko. hälytystä antaneet vaan näytteille oli saatu hyväksytyt tulokset. Keskustelua ovat herättäneet ns. mikrohyytymät, jotka voivat vaikuttaa tiettyjen tutkimusten tulostasoon. Onko mahdollista, että laitteen pipetointisensorit havaitsevat ensimmäisellä pipetointikerralla mahdolliset mikrohyytymät ja laite antaa hälytyksen hyytyneestä näytteestä. Näytteen uusinnassa vastaavaa mikrohyytymää ei havaita uudestaan ja näyte tulee pipetoiduksi normaalisti, saaden mahdollisesti virheellisen tulostason tuloksen. Tai kuinka moni Sample Clot -hälytyksen saanut näyte on kelvollinen ja hälytys on johtunut analyysilaitteen pipetointisensorien ”yliherkkyydestä” eli hälytys on aiheeton. Tämä aihealue olisi mielenkiintoinen jatkotutkimusaihe ja näin voisi tarkentaa mikrohyytymien todellista vaikutusta näytteen tulokseen tiettyjen tutkimusten osalta ja sitä kautta tarkentaa laboratorioiden vastauskäytännöt vastaamaan esimerkiksi hemolyyttisten ja ikteeristen näytteiden vastauskäytäntöä (standardi SFS-EN ISO 15189:2012).

Tällä hetkellä hyytymistä ei kirjata tietoa potilastietojärjestelmän, mikäli näytteen tulos on ollut uusittuna hyväksyttävä. Tutkimuksen tilaajalle ei välity tietoa uusinnan syystä (esim. Sample Clot) tai siitä, mitä näytteelle on tehty ennen hyväksytyn tuloksen saamista. Tieto uusinnasta on nähtävillä välitietojärjestelmässä, **cITm**:ssä. Tämän työn kohdalla kaikki hyytymistä koskevat hälytykset tarkastettiin **cITm**:stä heti aineiston keräämisen jälkeen ja työpisteen kanssa käytiin tapauksia näytekohtaisesti läpi.

Useimmat autovalidointiin liittyvät tutkimukset ovat keskittyneet autovalidoinnin kriteerien laatimiseen ja listaamiseen; mitä tulee huomioida laadittaessa autovalidointisääntöjä ja mihin osiin tietojärjestelmiä sääntöjä voidaan asettaa. Tutkimuksissa ei ole paneuduttu yksityiskohtaisesti tulosten oikeellisuuteen tai autovalidoinnin toimivuuteen käytännössä. (Neeley 2006; Wayne 2006; Bowen 2011; Person 2011) Autovalidointisäännöt ovat suhteellisen uusi, mutta laajeneva käytäntö laboratorion toiminnassa. Julkaistua tietoa autovalidointiasteista tai autovalidointisäännöistä on vähän saatavilla. Kun jaetun tiedon määrä lisääntyy, myös autovalidoinnin hyödyntämisen ja käytön laajuus tulee selkeämmin esille.

Osa autovalidointiin keskittyvistä tutkimuksista keskittyi läpimenoaikoihin (TAT). Tutkimuksissa arvioitiin tulosten valmistumisen nopeutumista, kun autovalidointiastetta oli muutettu. Julkaisuissa ei ollut tarkemmin arvioitu, olivatko vapautetut tulokset ns. oikein. Useissa tutkimuksissa läpimenoajat paranivat huomattavasti, kun siirryttiin matalasta autovalidointiasteesta korkeampaan autovalidointiasteeseen. (Torke 2005; Pearlman 2002; Southwick 2002)

Osassa tutkimuksia arvioitiin autovalidointiasteen muutosta eli kuinka paljon näytteitä autovalidoitiin, kun yhä enemmän tutkimuksia on asetettu autovalidoinnin piiriin. Näissäkään tutkimuksissa ei suoranaisesti arvioitu autovalidoinnin oikeellisuutta tai poikkeamien käsittelyä. (*Gomaz-Rioja 2013; Bowen 2011*) Taiwanilaisessa tutkimuksessa hyväksyntärajojen määrittelyssä käytettiin laskennallisia 2 % ja 98 % sääntöjä potilastulosotannoille. Tässä työssä esiintyvien hyväksyntärajojen taustatietoihin oli käytetty aikaisempia laskentoja laajoista potilastulosotannoista. Laskentojen perusteella oli päädytty n. 0,5 % - 2,5 % hyväksyntärajoihin tutkimuksesta riippuen. Taiwanilaisten tutkimuksessa saavutettiin keskimääräisesti 95 %:n autovalidointiaste. (*Mu-Chin 2011*) PHSOTEY:ssä autovalidointiaste oli 98 % kaikille tutkimuksille yhteenlaskettuna.

Iowa-Cityn ja Michiganin yliopistollisissa sairaaloissa vuonna 2014 tehdyssä tutkimuksessa (*Krasowski 2014a*) oli esitetty autovalidoinnin kriteerejä ja autovalidointiasteita. Tutkimuksessa kaliumin ja natriumin autovalidointiaste oli 98,6 %. Syitä näytteiden kiinnijäämiseen olivat näytteen laadusta johtuvat hälytykset kuten näytehyttymät sekä lisäksi deltatarkistussäännöt. Tässä työssä saadut tulokset (K: 97,7 % ja 98,6 % sekä Na: 97,8 % ja 98,5 %) vastaavat hyvin Krasowskin tutkimusta. Tässä työssä syinä olivat myös näytteiden laadulliset seikat sekä hälytysrajojen ylitykset tai alitukset. Krasowskin tutkimuksessa ALAT:n autovalidointiaste oli 99,7 %, tässä työssä vastaavasti 98,5 % ja 98,4 %. AFOS:n vastaava luku oli 99,8 % ja tässä työssä 99,3 % ja 99,3 %. Krasowskin tutkimuksessa ALAT:n ja AFOS:n kohdalla näytteitä jäi kiinni näytteen laadullisista syistä, tässä työssä enemmän hälytysrajoista johtuen sekä myös yksittäisiä näytteitä näytteen laadusta johtuen. Lipidipaketin autovalidointiaste oli Krasowskin tutkimuksessa 98,6 ja näytteiden kiinnijäämisen syy pääosin näytteen laatu. Tässä työssä lipidit vaihtelivat 98,9 – 99,7 % ja pääasiallinen syy näytteiden kiinnijäämiseen oli asetetuissa hälytysrajoissa, ainoastaan yksittäisiä näytteitä jäi kiinni näytteen laadusta johtuen. Krasowskin tutkimuksessa Bil:n ja T4-V:n autovalidointiasteen prosentit olivat 99,5 ja 99,2 ja tässä työssä vastaavat olivat 97,9 ja 98,7. Krasowskin tutkimuksessa näytteen laatu oli näissäkin tutkimuksissa merkittävin kiinnijäämisen tekijä, kun tässä työssä näytteitä jäi kiinni rajojen alituksista tai ylityksistä. TSH:n autovalidointiprosentti oli Krasowskin tutkimuksessa 99,5 ja tässä tutkimuksessa vastaavat prosentit olivat 98,4 ja 99,4. Krasowskin tutkimuksessa TSH:n kohdalla näytteen laadullisen tekijät olivat suurin syy autovalidoinnin hylkäykseen, kun tässä työssä rajojen alitukset tai ylitykset olivat suurimmat syyt näytteiden jäämiseen kiinni. TnT:n kohdalla autovalidointiasteen prosentti oli Krasowskin tutkimuksessa 99,2 ja vastaava tässä työssä 92,2 (myöhemmin autovalidointisääntömuutosten jälkeen 99,6). Krasowskin tutkimuksessa suurin syy tulosten kiinnijäämiseen oli näytteen laadulliset tekijät. Tässä työssä suurin osa kiinnijääneistä alitti mittausalueen (laitevirhe) ja myös muutaman kontrollivirhe osui tähän

otantaan. Kaikkinensa tämän työn tulokset vastaavat hyvin Krasowskin tutkimuksen tuloksia. Tässä työssä suurin syy näytteiden kiinnijäämiseen oli rajojen ulkopuolisilla tuloksilla, mitä oli 75 % kaikista kiinnijäämisistä. Krasowskin tutkimuksessa näytteen laadullisten tekijöiden vuoksi jäi näytteitä eniten kiinni. Arviolta näytteiden laatu on parempi, kun näytteet ovat tulleet otetuiksi laboratoriohenkilökunnan toimesta tai niin, että osaston henkilöstö on perehdytetty kattavasti näytteenottoon.

Tuoreessa kroatialaisessa tutkimuksessa (*Rimac 2018*) arvioitiin asetettuja autovalidoinnin sääntöjä (erityisesti rajat ja deltatarkistussäännöt) eri kemian tutkimuksille. Tutkimuksessa oli käytetty **cobas®** modular analyzer series -esikäsittelylaitteistoa yhdistettynä **cobas c 501** -analysaattoreille. Kiinnijäämisistä suurin osa johtui analyytisen mittausalueen alituksista tai ylityksistä (54,9 %), osa deltatarkistuksesta (25,4 %), osa HIL-indeksistä (12,1 %), osa laitevirheistä (5,8 %) ja pieni osa kriittisten rajojen alituksesta tai ylityksestä (1,8 %). Kaikkien tutkimusten yhteenlaskettu autovalidointiaste oli 78,3 %, kun se oli tässä työssä 98,3 %. Tässä työssä rajojen ulkopuolisia tuloksia oli kiinnijääneistä yhteensä 75 %. Rimacin työn rajojen ja deltatarkistuksen vuoksi autovalidoinnissa hylkääntyneiden näytteiden yhteenlaskettu osuus on 82 %.

Rimacin tutkimuksessa rajojen ylityksissä ja alituksissa eniten jäi kiinni matalia natriumin ja korkeita kaliumin tuloksia. Tutkimuksessa natriumin rajoiksi oli laitettu 80 ja 180 (low value ja high value) sekä 120 ja 160 (low critical ja high critical). Tässä työssä natriumille laitettut rajat ovat täysin vastaavat (80-180 validointialue ja 120 - 160 soittorajat). Tutkimuksessa puolestaan kaliumin rajoiksi oli laitettu 1,5 ja 10 (low value ja high value) sekä 2,8 ja 6,2 (low critical ja high critical). Tässä työssä kaliumin rajat ovat muuten vastaavat, mutta kaliumin soittoraja on 6,5. Joidenkin tutkimusten kohdalla kroatialaisten tutkimuksessa oli ilmoitettu mittausalue ilman mahdollisia laimennoksia (esim. CRP low value 0 ja high value 350, kun tässä työssä validointialue on <3500 sisältäen automaattisen laimennoksen). Glukoosin kohdalla tutkimukseen oli laitettu 2,5 low critical ja 27,8 high critical. Tässä työssä glukoosin soittorajat ovat 2,5 - 30 eli yläraja on hieman kroatialaista tutkimusta korkeampi. Kreatiniinin ja bilirubiinin kohdalla rajat olivat eri suuruusluokkaa kuin tässä työssä, mihin saattaa vaikuttaa käytettävä menetelmä. Asetetut rajat vastasivat hyvin tämän työn rajoja, mikäli voidaan olettaa, että nimikkeet (low/high value tai low/high critical) vastaavat tämän työn validointialue- tai soittoraja -nimikkeitä. (*Rimac 2018*) Kaliumin ja glukoosin kohdalla voisi pohtia, olisiko ylärajan pienellä muutoksella merkitystä soittojen määrään. Jos glukoosi soittorajan yläraja muutettaisiin 30:stä 27,8:aan tai jos kaliumin soittorajan yläraja muutettaisiin 6,5:stä 6,2:een, ei sillä olisi muutosta soitettavien glukoositutkimusten määrään tämän työn otannoilla. Kaliumin kohdalla olisi tullut yksi tarvittava soitto osastolle lisää. Suuremmassa otannassa soitotapauksia olisi oletettavasti enemmän. Erityisesti aiheeseen

tarvittaisiin klinikoiden kannanotto, onko pienellä rajanmuutoksella merkitystä potilaan saamaan hoitoon.

HIL-indeksin vuoksi oli Rimacin tutkimuksessa 12,1 % kiinnijääneitä. Mikäli näytteitä on otettu enemmän osaston henkilöstön toimesta kuin laboratorion näytteenottajien toimesta, voi tämä vaikuttaa näytteiden laatuun ja sitä kautta korkeaan HIL-indeksistä johtuvaan kiinnijäämisprosenttiin. Tässä työssä HIL-indeksin mukaiset hälytysrajat noudattavat laitevalmistajan ilmoittamia rajoja ja vastaavasti kroatialaisten tutkimuksesta ei käy ilmi, mitkä ovat olleet heidän perusteensa HIL-indeksien asettamiseen. Lisäksi kroatilaisten tutkimuksessa oli mukana tutkimuksista esimerkiksi laktaattidehydrogenaasi (LDH) sekä aspartaattiaminotransferaasi (ASAT), mistä heidän mukaansa jäi kiinni eniten hemolyyttisiä näytteitä. LDH- ja ASAT –tutkimukset eivät ole mukana tässä työssä. (*Rimac 2018*)

Deltasääntöjen avulla voidaan joko estää tiettyjen tulosten vapautuminen automaattisesti tai vapauttaa muiden sääntöjen vuoksi kiinnijääneet tulokset deltatarkistukseen pohjautuen. Deltatarkistuksen rajat tulee siis aina miettiä käyttötarpeen mukaisesti. Useissa julkaistuissa tutkimuksissa deltatarkistuksella pyritään ottamaan kiinni yksittäiset poikkeavat potilastulokset, ts. hyväksyttävien näytteiden tulokset jäävätkin kiinni deltatarkistuksella, vaikka muuten vapautuisivat. Tällöin halutaan varmentaa, että tulos on oikeellinen ja oikeasta potilaasta. Rimacin tutkimuksessa deltatarkistus oli käytössä lähes kaikille tutkimuksille 5 päivän ajanjaksoon pohjautuvana sääntönä. Deltatarkistuksen johdosta kiinni jäi 25,4 % kaikista tutkimuksessa esiintyneistä näytetuloksista. (*Rimac 2018*)

Laitevalmistajan menetelmäkohtaisten muutosten kohdalla tulee arvioida autovalidoinnissa käytettävät rajat ja asetukset uudestaan. Samoin arviointi on suoritettava, kun saadaan lisää tietoa tai näyttöä sääntöjen muutostarpeesta. Taustatietoja voidaan saada eri lähteistä kuten laitevalmistaja, toiset laboratoriot, tieteelliset julkaisut, kliiniset arvioinnit, kliinikkopalautteet.

Asetetut autovalidointisäännöt vaativat säännöllisin välein suoritettavaa auditointia. Koska autovalidoinnin alla on useita eri tutkimuksia ja jopa useita eri menetelmiä, tulisi autovalidointisäännöt tarkistaa säännöllisin ajanjaksoin. Julkaisuissa tai laitevalmistajien ilmoittamissa tiedoissa ei ole mainittu suositusfrekvenssejä sääntöjen tarkastukselle / auditoinnille, mutta käytännön kannalta esimerkiksi puolivuositain tehty sääntöjen tarkastus olisi aiheellinen. Sääntöjen auditoinnin tulee noudattaa auditoinnin yleisiä ohjeita (suunnittelu, raportointi, korjausehdotukset, poikkeamat jne.). Dokumentointi on auditoinnin tärkeä osa sekä se, että eri tutkimuksia tai tutkimusryhmiä koskevat autovalidointisäännöt tulisivat auditoiduksi säännöllisin välein. Menetelmävalmistajien menetelmäkohtaisia muutoksia sekä uusia pakkausselosteverzioita tulee asiakkaille tiedotettuina vaihtelevalla frekvenssillä, menetelmästä tai tutkimuksesta riippuen. Kun otetaan käyttöön uusi laitteisto

tai menetelmä, tulevat autovalidointisäännöt tarkastettua useasti ohjepäivitysten muodossa. Laitteiston käytön vakiintuessa, ohjepäivitysten sykli harvenee, jolloin auditoinnin tarve kasvaa. Auditointi olisi mielekästä suorittaa suhteellisen useasti, mutta siihen varattava aika ja resurssointi tuovat realistiset puitteet/rajoitteet auditointisyklille. Eri menetelmien tai työpisteiden auditointi jopa vuosivälein koetaan haasteelliseksi toteuttaa (resurssointihaaste).

Sääntöjen tarkastuksen ei tarvitsisi olla aina laajamittainen auditointi vaan sen voisi kohdentaa työpisteellä suoritettavaksi autovalidointisääntöjen työpistetarkasteluksi, jossa hyödynnetään esim. helppokäyttöistä ruksilistaa. Tai vastaavasti sääntöjen tarkastus voi olla osa ohjekatselmointia, jolloin olemassa olevat autovalidointisääntöihin liittyvät ohjeet käydään läpi työpisteellä. Auditoinnin laajuudesta riippumatta on tärkeää, että tarkastetut / katselmoidut / auditoidut alueet sekä mahdolliset poikkeamat kirjataan selkeästi ylös ja poikkeamien korjaamiseen varataan aikaan. Hyvin suoritettu autovalidointisääntöjen auditointi mahdollistaa ohjeistuksien tarkennukset, sääntöjen ja työtapojen yhdenmukaistamisen sekä tuo esille mahdolliset puutteet ja virheet. Tämä selkeyttää työpisteen toimintaa ja vapauttaa henkilötyöaikaan muihin tehtäviin. Auditoinnilla varmennetaan, että autovalidointisäännöt toimivat asetettujen sääntöjen ja sitä kautta odotusten mukaisesti.

Tuoreessa kanadalaisessa julkaisussa on yhdistetty laboratorion autovalidointia prosessijohtamismalliin. Lean-ajattelussa pyritään tuottamattoman toiminnon eli hukan poistamiseen. Lean-toteutuksen apuna käytetään Six Sigma – työkalua (laatujohtamiseen perustuva tilastotiedepohjainen työkalu). Tutkimuksissa oli määritelty, tutkittu ja seurattu autovalidoinnin sääntöjä. Saatujen seurantojen sekä laskennallisten tulosten myötä oli luotu yksinkertaistettuja sääntöjä autovalidoinnille koskien HIL-indeksin mukaisia hälytyksiä tai deltasääntöjä (*Randell 2018*). Laskennallisuuden mukaantulo lisää autovalidointisääntöjen yhdenmukaistamista, kun on mahdollisista määritellä tietty todennäköisyys tai riski sille, että virheellinen tulos vastattaisiin potilastietojärjestelmään. Tulevaisuudessa on hyvin todennäköistä, että yhdenmukaisia validointisääntösuosituksia tehdään kansainvälisesti, ei enää pelkästään laboratorio-, menetelmä- tai maakohtaisesti.

10. YHTEENVETO

Laboratorion prosessien kehittäminen ja tuotannon tehostaminen ovat tärkeä osa kliinisten laboratorioden jokapäiväistä työtä. Autovalidoinnin kautta näytteille suoritettavia manuaalisia toimintoja on saatu perustellusti ja hallitusti vähennettyä laboratoriossa, mikä puolestaan on vähentänyt tulosten vastausviiveitä ja parantanut potilasturvallisuutta. Suurin osa laboratorion tuloksista on viitearvoissa tai -rajoissa, eikä näin ollen vaadi erillistä manuaalista tarkistusta, ellei esimerkiksi laite- tai menetelmäkohtaiset virheet, näytteen laatu tai deltatarkistus anna viitteitä tulosvirheen mahdollisuudesta. Kun manuaalisia toimintoja on vähemmän, inhimillisen virheen osuus vähenee. Aikaa jää enemmän myös ns. ”haasteellisten” näytetapausten selvittämiseen ja poikkeaminen tarkistamiseen sekä toiminnan kehittämiseen.

Tässä työssä käsitellyt hyväksyntärajojen voidaan tutkimuksen tulosten perusteella katsoa toimivan käytännössä tarkoituksenmukaisesti. Autovalidointiin liittyvää toimintaa tulisi tarkistaa säännöllisin välein ja luoda toimintaa seuraavia raportteja, jotta on mahdollista arvioida autovalidoinnin toimivuus jatkuvassa rutiinikäytössä. Säännöllisin välein saatava autovalidointiastetta kuvaava raportti olisi hyvä käytännön työkalu analyysilaitteiston toiminnan seuraamisessa ja analyysiprosessin tehokkuuden osoittamisessa. Manuaaliseen hyväksyntään tai ylipäättään uusintaan jäi suhteellisen vähän tuloksi tässä työssä. Laitevirheitä esiintyi suhteellisen vähän, mikä edesauttaa näytteiden ”läpimenoa” eli automaattista hyväksyntää. Yleisesti kontrolli- ja laitevirheet kuormittavat ja hidastavat toimintaa. Tämän työn otantojen kohdalla niitä ei siis merkittävästi esiintynyt. Analyysilaitteistoa käyttävän laboratoriohenkilökunnan mukaan autovalidointi helpottaa ja selkiyttää työskentelyä kemian ja immunokemian automaatiotyöpisteessä.

Autovalidointisäännöt vaihtelevat yhä laboratorioittain tai maittain. Tutkimusten mukaan joissain maissa on siirrytty autovalidoinnin nolla-asteesta (kaikki hyväksyntä manuaalista) noin 50 % hyväksyntään (autovalidoinnin osittainen toteutuminen). Suurin osa autovalidointiin liittyvistä tutkimuksista keskittyy autovalidoinnin kriteerien laatimiseen ts. mitä tulee huomioida laadittaessa autovalidointisääntöjä ja mihin osiin tietojärjestelmiä sääntöjä voidaan asettaa. Osa autovalidoinnin tutkimuksista keskittyi puolestaan läpimenoaikoihin. Ainoastaan muutamassa tutkimuksessa oli arvioitu autovalidointiastetta eri analyyteille. Autovalidointia koskevasta tulosten hyväksymisprosessista on toistaiseksi ollut saatavilla rajoitetusti julkaistua tietoa.

Määritetty autovalidointiaste on konkreettinen lukuarvoinen tapa ilmaista ja perustella laboratorion tietyn analyysilaitteiston prosessin tehokkuutta yhdessä läpimenoaikojen kanssa ja sen määrittäminen olisi hyvä olla osa laboratorion toiminnan säännöllistä seurantaa.

11. KIITOKSET

Tämän lisensiaattityön kokeellinen osuus on tehty Päijät-Hämeen hyvinvointikuntayhtymän laboratoriopalveluiden klinisen kemian laboratoriossa.

Haluan kiittää Päijät-Hämeen hyvinvointiyhtymän laboratoriopalveluiden kemian automaation vastuuhenkilöitä sekä työpisteessä toimivia henkilöitä. Laboratorion henkilökunnalle kiitoksia hyvästä yhteistyöstä koko Lahdessa työskentelyn ajan.

Haluan kiittää LKT, dosentti, professori Hannu Sarkkista työni ohjaamisesta ja mahdollistamisesta.

Lämpimät kiitokseni haluan osoittaa työni ohjaajalle FT, dosentti Eeva-Liisa Paattiniemelle. Hän on antanut asiantuntevia ohjeita ja toiminut työni kannustajana. Kiitos ystävydestä.

Haluan osoittaa kiitokseni lisensiaattityöni tarkastajille FT, dosentti Annukka Pajulle sekä FT Hanna-Mari Pallarille. Tarkastajien parannusehdotukset auttoivat luomaan lisensiaattityöstäni selkeämmän ja asiantuntevien kommenttien avulla työni sai lopullisen muodon.

Kiitokset kemisteille Titta Salopurolle, Ilpo Lahdelmalle, Arja Frilanderille sekä Kaisu Hirvoselle vertaistuesta, perehdyttämisestä ja ystävydestä.

Erityinen lämmin kiitos osastonhoitaja Marja-Leena Silkkarille ystävydestä ja kannustuksesta.

Kiitos koko peräkäytävän porukalle kahviseurasta ja mielenkiintoisista keskusteluhetkistä.

Vilpittömät kiitokset mummilta ja papalle, Arjalle ja Hempalle, jotka mahdollistivat lisensiaattityön tekemisen vanhempainvapaalla ja myöhemmin töissä ollessani ilta-aikaan pitämällä seuraa lina-tyttärelleni.

Lopuksi haluan kiittää lina-tytärtäni, joka on opettanut minulle arkea ja antanut minulle tarvittavaa vastapainoa työhön.

Tampere, Maaliskuu 2019



Marika Heiniluoma

12. VIITTEET

1. Armbruster Davis A. & Pry Terry, *Limit of Blank, Limit of Detection and Limit of Quantitation*. Clin Biochem 2008 Aug; 29:49-52
2. BD Diagnostics. *Quality of Diagnostic samples*. German United Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 4th completely revised edition. 2015; 5-31.
3. Boyd James C. *Defining laboratory reference values and decision limits: population, intervals, and interpretations*. Asian Journal of Andrology 2010;12:83-90.
4. Bowen Raffick. *Autoverification in Clinical Chemistry*, Staford University, Dec 13, 2011. Saatavilla: <http://laboratory-manager.advanceweb.com/SharedResources/Downloads/2011/121211/Bowen%20Autoverification.pdf> (viite haettu 17.4.2017)
5. Calleja John. *Setting Quality Standards*. Melbourne Pathology Services. AACB Quality SES, Oct 30, 2014. Saatavilla: <https://www.aacb.asn.au/documents/item/3077> (viite haettu 17.4.2017)
6. Calmarza P.& Cordero J. *Lipemia interferences in routine clinical biochemical tests*. Biochem Med 2011; 21:160-166.
7. CAP, The American College of Pathologists. *Commission on laboratory accreditation. Laboratory accreditation program. Laboratory general checklist*. 2007; 63-83. http://www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklists/laboratory_general_sep07.pdf
8. Carraro Paolo, Servidio Giuseppe, Plebani Mario. *Hemolyzed specimens: a reason for rejection or a clinical challenge?* Clin Chem. 2000 Feb;46(2):306-7.
9. CLSI. *Autoverification of Clinical Laboratory Test Results; Approved Guideline (AUTO10-A)*. Clinical and Laboratory Standard Institute. Chairholder: William Neeley. Wayne, PA, USA; 2006. ISBN Number: 1-56238-620-4.
10. CLSI. *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline (EP28-A3C) - Third Edition*. Clinical and Laboratory Standard Institute. Chairholder: Horowitz Gary L., PA, USA;2010. ISBN Number: 1-56238-682-4.

11. **cobas®**. ALP2. Alkaline Phosphatase ac. to IFCC Gen2. Pakkasselse, 2015-02, v 5.0.
12. **cobas®**. ALTPM. Alanine Aminotransferase ac. to IFCC with pyridoxal phosphate activation. Pakkasselse, 2014-06, v 7.0.
13. **cobas®**. BILT3. Bilirubin Total Gen.3. Pakkasselse, 2016-08, v 4.0.
14. **cobas®**. CREP2. Creatinine plus ver2. Pakkasselse, 2017-06, v 6.0.
15. **cobas®**. CRPL3. C-Reactive Protein Gen3. Pakkasselse, 2014-02, v 7.0.
16. **cobas®**. CHOL2. Cholesterol Gen.2. Pakkasselse, 2015-05, v 5.0.
17. **cobas®**. FT4 II. Free throxine. Pakkasselse, 2016-03, v 2.0.
18. **cobas®**. GLUC3. Glucose HK Gen.3. Pakkasselse, 2014-02, v 5.0.
19. **cobas®**. HDLC3. HDL-Cholesterol plus 3rd generation. Pakkasselse, 2015-06, v 5.0.
20. **cobas®**. ISE indirect Na-K-Cl for Gen2. Pakkasselse, 2015-07, v 10.0.
21. **cobas®**. LDLC3. LDL-Cholesterol Gen.3. Pakkasselse, 2016-02, v 5.0.
22. **cobas®**. TRIGL. Triglycerides. Pakkasselse, 2014-02, v 5.0.
23. **cobas®**. Troponin T hs STAT. Troponin T hs (high sensitive) STAT (Short Turn Around Time). Pakkasselse, 2015-06, v 8.0.
24. **cobas®**. TSH. Thyrotropin. Pakkasselse, 2016-03, v 22.0.
25. *Cotlove E., Harris E.K., Williams G.Z. Biological and Analytical Components of Variation in Long-Term Studies of Serum Constituents in Normal Subjects. Clinical Chemistry 1970;16:12:1028-1032.*
26. *Crolla LJ, Westgard JO. Evaluation of rule-based autoverification protocols. Clin Leadersh Manage Rev. 2003;17: 268-272.*
27. *Deetz Carl O., Nolan Debra K., Scott Mitchell G. An Examination of the Usefulness of Repeat Testing Practices in a Large Hospital Clinical Chemistry Laboratory. Am J Clin Pathol 2012;137:20-25.*
28. *Dimeski Goce. Interference Testing. Clin Biochem 2008;29:43-48.*
29. *Dimeski G., Jones BW. Lipeamic samples:effective process for lipid reduction using high speed centrifugation compared with ultracentrifugation. Biochem Med 2011;21:86-92.*

30. Dimeski G., Mollee P., Carter A. *Effects of Hyperlipidemia on Plasma Sodium, Potassium, and Chloride Measurements by an Indirect Ion-Selective Electrode Measuring System. Clinical Chemistry* 2006;52;1;155-156.
31. Duca Dale J. *Autoverification in a laboratory information system. Lab Med* 2002;33: 21-25.
32. Duodecim, Terveyskirjasto. Artikkelin tunnus: snk02060 (002.060), Kustannus Oy Duodecim. Saatavilla: https://www.terveyskirjasto.fi/kotisivut/tk.koti?p_artikkeli=snk02060 (Viite haettu 15.1.2018)
33. ECLINPATH, Cornell University College of Veterinary Medicine. 2013. Volume Displacement. Saatavilla: <http://www.eclinpath.com/test-basics/non-disease-variables/lipvol/> (Viite haettu 15.1.2018)
34. FINAS (Finnish Accreditation Service, S21/2012, 2.5.2012), Tietotekniikan arviointi akkreditointimenettelyssä, Espoo 2012, ISBN 978-952-5610-95-6.
35. Fraser Callum G, *Biologic variation: From Principles to Practice*, AACC Press, 2001 & *Clin Chem*;2002;48(2):395
36. Garvey WT., Kwon S., Zheng D., Shaudhnessy S., Wallace P., Hutto A. *Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. Diabetes* 2003;52: 453-62.
37. Genzen J.R.(Mod), Burnham C-A.D., Felder R.A., Hawker C.D., Lippi G., Peck Palmer O.M (Exp). *Challenges and Opportunities in Implementing Total Laboratory Automation. Clinical Chemistry* 2018;64;2: 259-264.
38. Glick Melvin R., Ryder Kenneth W., Jackson Sheila A. *Graphical comparison of interferences in clinical chemistry instrumentation. Clin Chem* 1986;32 (3):470-475.
39. Gomaz-Rioja Ruben, Alvarez Virtudes, Ventura Montserrat, Alsina M.Jesus, Barba Nuria, Cortes Mariano, Llopis Maria Antonia, Martinez Cecilia., Ibarz Merce. *Current status of verification practices in clinical biochemistry in Spain. Clin Chem Lab Med* 2013;51(9):1739-1746.
40. Guidi GC., Poli G., Bassi A., Giobelli L., Benetollo PP., Lippi G., *Development and implementation of an automatic system for verification, validation and delivery of laboratory test results. Clin Chem Lab Med* 2009;47: 1355-60.

41. Henny J., Vassault A., Boursier G., Vukasovic I., Brguljan P.M., Lohmander M., Ghita I., Bernabeu Andreu F., Kroupis C., Spromgl L., Thelen M., Vanstapel F., Vodnik T., Huisman W., Vaubourdolle M. Recommendation for the review of biological reference intervals in medical laboratories. Working Group Accreditation and ISO/CEN standards (WG-A/ISO) of the EFLM. Saatavilla:
<https://www.eflm.eu/files/efcc/CCLM%20Recommendation%20for%20the%20review%20of%20biological%20reference%20intervals.pdf> (Viite haettu 15.3.2019).
42. Ihalainen Jarkko, Pulkki Kari, Linko Solveig, Hämäläinen Esa, Laitinen Matti, Huotari Virva, Loikkanen Minna, Nordberg Ulla-Riitta, Peltola Olli, Karisto Veli. Suositus kliinisen kemian perustutkimusten viiteväleistä. Suomen Lääkärilehti 2001;15-16;59: 1647-1650.
43. Jones BA., Calam RR., Howanitz PJ. Chemistry specimen acceptability. A College of American Pathologists Q-Probes study of 453 laboratories. Arch Pathol Lab Med 1997;121: 19–26.
44. Kairisto Veli. Laboratoriotuloksen tulkinta. Laboratoriolääketiede, Kliininen kemia ja hematologia. 3.-4. painos. Toim. Niemelä O., Pulkki K. Kandidaattikustannus 2014, Helsinki, s. 35-43.
45. Krasowski Matthew D., Davis Scott R., Drees Denny., Morris Cory, Kulhavy Jeff, Crone Cheri, Bebbler Tami, Clark Iwa, Nelson David L., Teul Sharon., Voss Dena., Aman Dean., Fahnle Julie., Blau John L. Autoverification in a core clinical chemistry laboratory at an academic medical center. J Pathol Inform 2014; Mar 28;5;13. doi 10.4103/2153-3539
46. Krasowski Matthew D. Autoverification. Webinar. 18.11.2014. Saatavilla:
https://www.datainnovations.com/sites/default/files/webinar_archive/The-University-of-Iowa-Talks-Autoverification-in-Clinical-Chemistry.pdf
47. Kim Jong W., Kim Jin Q., Kim In S. Different application rate and delta check on selected clinical chemistry tests. J. Korean Med Sci 1990;5;4;189-195.
48. Kirschbaumweg Thomas, 2001. Haemolysis as influence & interference factor - IFCC. 2001; eJIFCC vol 13; 4. Saatavilla:
<http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/130401002end.pdf> (Viite haettu 29.1.2017)
49. Käypä hoito –suositus. Dyslipidemia, Julkaistu 18.12.2017. Saatavilla:
<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukses/suositus?id=hoi50025#suositus> (viite haettu 19.1.2018)

50. Labquality., 2014. Saatavilla:
http://www.sfs.fi/ajankohtaista/uutiset/standardit_esilla_labquality_days_-_paivilla.2760.news (viite haettu 11.8.2017)
51. Lacher David A., Connelly Donald P. Rate and Delta Checks compared for selected chemistry tests. *Clin Chem* 1988;34;10, 1966-1970.
52. Lehman CM., Burgener R., Munoz O. Autoverification and laboratory quality. *Crit Values* 2009;2: 24-7.
53. Lippi Giuseppe, Blanckaert Norbert, Bonini PieRangelo, Green Sol, Kitchen Steve, Palicka Vladimir, Vassault Anne J., Plebani Mario. Haemolysis: an overview of the leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(6):764-72. doi: 10.1515/CCLM.2008.170.
54. Merrill Anna, Greene Dina, Herman Daniel. *Am J Clin Pathol* 2016;00; 147:171-172.
55. MIKES, Metrologian neuvottelukunta ja Mittatekniikan keskus. Toim Hiltunen E., Linko L., Hemminki S., Hägg M., Järvenpää E., Saarinen P., Simonen S., Kärhä p. Laadukkaan mittaamisen perusteet. 2011, Espoo; s. 11-20.
56. Mu-Chin Shih MT., Chang Huey-Mei MS., Ni Tien MS., Chiung-Tzu Hsiao MS., Ching-Tien Peng, MD. Building and validating an autoverification system in the clinical chemistry laboratory. *Labmedicine* 2011;42;11: 668-673. Saatavilla:
<http://labmed.oxfordjournals.org> (viite haettu 17.4.2017)
57. Montagnana M., Palaria R., Danese E., Salvagno G., Lippi G., Guidi G., Mosca M. Evalutaion of biological variation of glycated albumin (GA) and fructosamine on heathy subjectsa. *Clinica Chimica Acta* 2013;423;1-4.
58. Narayanan S. & Guder W.G. Preanalytical Variables and Their Influence on the Quality of Laboratory Results. *eJIFCC*. Vol 12 No4. Saatavilla:
<http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/1301200107.pdf> (viite haettu 17.4.2017)
59. Neeley W., Davis G., Davis R., Marquardt B., Nickel K., Parvin C., Roberts W., Seaberg R., Velasquez D. Auto10-A, Autoverification of Clinical Laboratory test, Results; 2006; Approved Guideline, Vol 26, No.32 / No.4
60. Niemelä Onni, Danielsson Joanna. Maksa-arvojen viiterajat tarkistettava. *Duodecim* 2015;131: 1124-6.
61. Nikolac Nora. Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014 Feb 15;24(1):57-67. doi: 10.11613/BM.2014.008. eCollection 2014.

62. Ovens Katie & Naugler Christopher. *How useful are delta checks in the 21st century? A stochastic-dynamic model of specimen mix-up and detection. J Pathol Inform* 2012;3: 5.
63. Park Sang H., Kim So-Y., Lee Woochang, Chun Sail, Min Won-K. *New decision criteria for selecting delta check methods based on the ratio of the delta difference to the width of the reference Range can be generally applicable for each clinical chemistry test item. Ann Lab Med* 2012; <http://dx.doi.org/10.3343/alm.2012.32.345> (viite haettu 17.4.2017)
64. Pearlman ES., Bilello J., Stauffer J., Kamarinos A., Miele R., Wolfert MS. *Implications of autoverification for the clinical laboratory. Clin Leaders Manag Rev.* 2002;16: 237-239.
65. Person Nils P., *Introduction to Autoverification, Siemens, 2011. Saatavilla: https://www.creativegroupinc.com/CreativeEdge2/uploads/Event_1683/PERSON.Intro%20to%20Autover%202011%20handout_TA.pdf* (viite haettu 17.4.2017)
66. Plebani M., Lippi G. *Improving the post-analytical phase. Clin Chem Lab Med* 2010;48: 435-6
67. Pohjavaara Simo, Kouri Timo, Seppälä Erkki. *Kriittisten laboratoriotulosten hälytysrajat ja ilmaantuvuus. Suomen Lääkärilehti* 2000;30:55: 2887-2890.
68. Rao LV., Okorodudu AO. *Integrated automation in the clinical laboratory. In: Lewandrowski K, ed. Clinical Chemistry. Laboratory Management and Clinical Correlations. New York. Lippincot. 2002; 205-211.*
69. Randell E.W., Short G., Lee N., Beresford A., Spencer M., Kennell M., Moores Z., Parry D. *Autoverification process improvement by Six Sigma approach: Clinical chemistry & immunoassay. Clin. Biochem* 2018;50:42-48.
70. Randell E.W., Short G., Lee N., Beresford A., Spencer M., Kennell M., Moores Z., Parry D. *Strategy for 90% autoverification of clinical chemistry and immunoassay test result using six sigma process improvement. Data Brief.* 2018;18:1740-1749.
71. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. *Current Database on biologic variation: pros, conc, and progress. Scand J Clin Lab Invest* 1999;59: 491-500.
72. Rimac V., Lopic I., Kules K., Rogic D., Miler M. *Lab Medicine.* 2018;00;1-8. DOI:10.1093/labmex/lmx089.
73. Roche. *Operator's Manual_SW 05-01_cobas 8000, 2015 s.417, 549-550, 917-918.*

74. Roche. *Serum Indices: Reduction of clinical errors in laboratory medicine*, 2007; s. 4-30.
75. Roche. *8000 Cobas COBI-CD V.1_EN*, 2009; s.B45-50.
76. Rustad P., Felding P., Franzson L., Kairisto V., Lahti A., Mårtensson A., Hyltoft Petersen P., Simonsson P., Steensland H., Uldall A. *The Nordic Reference Interval Project 2000: recommended reference intervals for 25 common biochemical properties*. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64; 271-284
77. Saarna Seppo. *Biostatistiikkaa lyhyesti*. 2011, Helsingin yliopisto; s.12-14; s.48-50.
78. Sediq AM, Abdel-Azeez AG. *Designing an autoverification system in Zagazig University Hospitals Laboratories: Preliminary evaluation on thyroid function profile*. *Ann Saudi Med* 2014;34: 427–32.
79. Shin DH, Kim J, Uh Y, Lee SI, Seo DM, Kim KS, Jang JY, Lee MH, Yoon KR, Yoon KJ. *Development of an integrated reporting system for verifying hemolysis, icterus, and lipemia in clinical chemistry results*. *Ann Lab Med* 2014 Jul;34(4):307-12. doi: 10.3343/alm.2014.34.4.307. Epub 2014 Jun 19.
80. Silkstone RS., Silkstone G., Baath JA, Rajagopal B, Nicholls P, Reeder BJ, Ronda L, Bulow L, Cooper CE. *The β Lys66Tyr Variant of Human Hemoglobin as a Component of a Blood Substitute*. 2016;876:455-60
81. Southwick K. *Expert systems a feast for leaner laboratories*. *CAP Today*, January 2002. Saatavilla:
www.cap.org/apps/docs/cap_today/feature_stories/systems_feature.html. Accessed October 2005. (viite haettu 19.4.2017)
82. Straseski Joely. *The Delta Check in Action: Causes and consequences of discrepant laboratory results*. Originally presented: February 12, 2015 in Salt Lake City, Utah. Saatavilla:
<http://www.arup.utah.edu/media/deltaChecks/Straseski%20DeltaCheck.pdf>. (viite haettu 11.12.2017)
83. Suomen Standardisoimisliitto SFS. *SFS-EN ISO 15189. SFS/ICS 03.120.10;11.100. Vahvistettu 2013-02-11, 3. painos; s. 70-76*.
84. Taanila Ari, *Todennäköisyyslaskentaa ja jakaumia*. 2011, Haaga-Helia, Helsinki; s. 5-7, s. 18-24.
85. Torke Naraya, Boral Leonard, Nguyen Tracy., Perri Angelo, Chakrin Allan. *Process Improvement and Operational Efficiency through Test Result Autoverification*. *Clin Chem* 2005;51:12: 2406-08.

86. Vermeer Henricus J., Thomassen Evert, de Jonge Niels. *Automated processing of serum indices used for interference detection by the laboratory information system. Clin Chem* 2005;51:1; 244-247.
87. Westgard James. Quality Requirements, Desirable Biological Variation Database specification. Päivitetty 2016. Saatavilla:
<https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (viite haettu 17.4.2017)

13. LIITTEET

LIITE 1 Hälytysrajat ja niiden taustalaskut

Ennen lopullisten hälytysrajojen valintaa, suoritettiin taustalaskuja. Laskentojen alkuvaiheessa käytettiin useilla tutkimuksilla 2,5 %:a, jonka avulla selvitettiin tiettyä persentiiliä vastaava pitoisuus (suunnitelmassa 2,5 - 5% ja 95 - 97,5 % persentiiliin pohjautuva lähtökohta). Laskutulosten perusteella mm. 2,5 % persentiili todettiin useammissa tapauksissa käytännössä epäkelvoksi, joten laskentoja suoritettiin myös muilla persentiileillä.

Matalissa hälytysrajoissa on käytetty useasti mittausalueen alarajaa. Tulosten biologinen jakautuminen määrittelee tutkimuskohtaiset viitearvot ja -rajat. Laskennoissa on huomioitu tutkimuskohtaiset erityispiirteet. Laskennallinen tulos esim. 2,5 % jakauman ääripäästä (matalat tai korkeat arvot) kattaa yleensä jakauman vähiten edustettuja arvoja, tutkimusten biologisista ominaisuuksista riippuen. Laskennallisia tuloksia ei ole määritetty esim. CRP-tutkimukselle, sillä siinä tuloksia odotetaan olevan määrällisesti eniten matalassa ääripäässä, koska molekyyliä ei juurikaan esiinnyt elimistössä normaalitilassa. Matala tulos on siis biologisesti odotettu CRP-tutkimukselle.

Korkeiden hälytysrajojen kohdalla on laskettu useampia arvoja eri prosentiosuuksilla. Käyttöön valitulle korkealle hälytysrajan arvolle on laskettu sitä vastaava prosentiosuus otannasta. Korkeiden hälytysrajojen kohdalla on mietitty tutkimuskohtaiset viitearvot ja -rajat sekä biologiset erityispiirteet. Mittausalueen ylittävälle tuloksille on useasti käytössä laitevalmistajan menetelmäkohtaiset säännöt. Niille ei ole määritetty erillistä hälytysrajaa lisänä.

Tutkimus	Mittausalue (yksikkö)	Otanta N Kaksi eri otantaa	Hälytysraja matala, Δ käytössä oleva	TAUSTALASKUT Hälytysraja, laskennallinen matala Persentiili: pitoisuus	Hälytysraja korkea, Δ käytössä oleva	TAUSTALASKUT Hälytysraja, laskennallinen korkea Persentiili: pitoisuus	TAUSTALASKUT Hälytysraja, <u>käytössä oleva</u> korkea Pitoisuus: persentiili
P-AFOS	5 – 1200 U/l	1129 / 939	< 5	2.5%: 33 / 35 U/l	350 – 1200 Δ (120 pv $\pm 30\%$)	2.5%: 244 / 351 U/l	Tulokset ≥ 350 : 1.20% / 2.55%

P-ALAT	5 – 700 U/l	2250 / 1706	< 5	2.5%: 13 / 14 U/l	150 – 700 Δ (120 pv ±30%)	2.5%: 142 / 174 U/l	Tulokset ≥150: 2.36% / 3.34%
P-Bil	2.5-550 μmol/l	1052 / 1125	< 2.5	2.5%: 4 / 3 μmol/l	250 – 550 Δ (120 pv ±30%)	2.5%: 245 / 259 μmol/l	Tulokset ≥250: 1.71% / 3.20%
P-CRP	0.3 - 350 mg/l	-	< 0	-	-	-	-
P -Gluk	0.11 - 41.6 mmol/l	4947 / 3087	< 3.2 3.2 on lasten viitearvo	2.5%: 4.5 / 4.4 mmol/l 3.2: 0,06 % / 0,00 %	16 - 41.6	2.5%: 10.5 / 11.7 mmol/l	Tulokset ≥16: 0.28% / 0.75%
P-K	1,5 – 10 mmol/l	3592 / 3240	< 1.5 aina, < 3.0 Δ (14 pv ±8%)	2.5%: 3.1 / 3.1 mmol/l 1.0%: 2.9 / 2.9 mmol/l	5.5 - 10 Δ (14 pv ± 8%)	2.5%: 4.8 / 4.9 mmol/l <5.2 on lasten viitealue 1.0%: 5.2 / 5.2 mmol/l	Tulokset ≥5.5: 0.56% / 0.59%
fP-Kol	0.1 - 20.7 mmol/l	1101 / 627	< 0.1	2.5%: 2.9 / 3.1 mmol/l	8.8 - 20.7 Δ (120 pv ±30%)	2.5%: 7.6 / 7.5 mmol/l 1.0%: 8.1 / 8.4 (mmol/l) 0.5%: 8.5 / 9.0 (mmol/l)	Tulokset ≥8.8: 0.27% / 0.80%
fP-Kol- HDL	0.08 - 3.12 mmol/l	1074 / 615	< 0.08	2.5%: 0.8 / 0.83 mmol/l 0.5 %: 0.56 / 0.68 mmol/l 0.6 %: 0.63 / 0.69 mmol/l	-	2.5%: 2.51 / 2.57 mmol/l 1.0%: 2.72 / 2.80 mmol/l 0.5%: 2.92 / 3.07 mmol/l	-
fP-Kol- LDL	0.1 - 14.2 mmol/l	1133 / 632	< 0.1	2.5%: 1.3 / 1.4 mmol/l	6.0 - 14.2 Δ (120 pv ±30%)	2.5%: 5.0 / 5.1 mmol/l 1.0% 5.3 / 5.5 mmol/l 0.5% 5.7 / 6.0 mmol/l	Tulokset ≥6.0: 0.26% / 0.63%

P-Krea	5 - 2700 μmol/l	4267 / 3694	< 5	2.5%: 41 / 43 mmol/l 1.5%: 38 / 40 mmol/l	250 - 2700 Δ (14 pv ±20%), ei dialyysiosasto	2.5%: 191 / 213 mmol/l 1.5%: 241 / 284 mmol/l	Tulokset ≥250: 1.41% / 1.73%
P-Na	80 – 180 mmol/l	3911 / 3208	< 80 aina, < 129 Δ (14 pv ± 8%)	2.5%: 129 / 129 mmol/l	150 – 180 Δ (14 pv ± 8%)	2.5%: 144 / 146 mmol/l 1.0%: 148 / 148 mmol/l 0.5%: 151/150 mmol/l	Tulokset ≥ 150: 0.61% / 0.05%
P-T4-V	0.5 – 100 pmol/l	1519	< 0.5 aina, < 5 Δ (120 pv ±30%)	2.5%: 9.7 pmol/l 1.5%: 9.0 pmol/l 1.0%: 8.3 pmol/l	>25 Δ (120 pv ±30%), >100 aina	2.5%: 19.9 pmol/l 1.5%: 21.6 pmol/l 1.0%: 23.2 pmol/l	Tulokset ≥25: 0.79%
P –TnT	3-10000 ng/l	-	< 13 (uusinta: 1 vrk aikana, jos tulos ollut >50)	-	-	-	-
P-Trigly	0.1-10 mmol/l	2306	< 0.1	2,5%: 0.53 mmol/l	6.5 – 10 Δ (120 pv ±30%)	2,5%: 3.76 mmol/l 1.5%: 4.20 mmol/l 1.0%: 4.76 mmol/l 0.5%: 6.3 mmol/l	Tulokset ≥6.5: 0.43%
P-TSH	0.005-100 mU/l	1317 / 1929	< 0.005	-	30 - 100 Δ (120 pv ±30%)	2.5%: 6.86 / 8.7 mU/l 1.5% 10.5 / 10.5 mU/l 1.0% 12.1 / 13.0 mU/l 0.5% 41.1 / 18.7 mU/l	Tulokset ≥30: 0.61% / 0.31%

LIITE 2 Kliiniset hälytysrajat

Yhteenveto kliinikkokyselystä kevät 2016

Kliiniset hälytysrajat merkitsevät poikkeavaa tulosta, joka on havaittavissa merkintänä järjestelmässä. Kliininen hälytysrajan arvo voi olla sama kuin soittorajan arvo, mutta käytännössä arvot ovat useasti eri suuruisia. Soittorajan arvot ovat usein kliinisiä rajoja matalampia tai korkeampia ts. suurempia poikkeamia ns. normaaleista arvoista.

		Onko kliininen hälytysraja tarkoituksenmukainen?				
		Vastauksia 5-7 kpl / tutkimus				
Tutkimus	Kliiniset hälytysrajat v. 2016	KYLLÄ vastausten lkm	KYLLÄ %	EI vastausten lkm	EI %	Ehdotettu rajan muutos
Hematokriitti B –Hkr	< 0,18	6	85,71 %	1	14,29 %	<0,20
Hemoglobiini B –Hb	< 80 ja > 200 g/l	7	100 %	0	0 %	-
Leukosyytit B –Leuk	< 2 ja > 30 x 10 ⁹ /l	7	100 %	0	0 %	-
Neutrofiilit B –Neut	< 0.5 x 10 ⁹ /l	7	100 %	0	0 %	-
Trombosyytit B –Trom	< 50 ja >1000 x 10 ⁹ /l	7	100 %	0	0 %	-
Leukosyytit, erittelylaskenta B –Diffi	blasteja > 0 %	7	100 %	0	0 %	-
Tromboplastiiniaika P –INR	> 6	5	71,43 %	2	28,57 %	>5
Alaniiniaminotransferaasi P –ALAT	> 2000 U/l	5	71,43 %	2	28,57 %	>500
Glukoosi P –Gluk	< 2,5 tai > 30 mmol/l	5	71,43 %	2	28,57 %	>20
Kalium P –K	< 2,8 ja > 6,0 mmol/l	7	100 %	0	0 %	-

Kalsium fP –Ca	<1.6 ja >3.0 mmol/l	7	100 %	0	0 %	-
Kalsium, ionisoitunut S –Ca-ion	< 0,8 tai > 1,6 mmol/l	7	100 %	0	0 %	-
Kreatiini P –CK	> 10 000 U/l	5	71,43 %	2	28,57 %	>5000
Natrium P –Na	< 125 ja > 155 mmol/l	7	100 %	0	0 %	-
Trijodityroniini, vapaa P –T3-V	> 10 pmol/l	7	100 %	0	0 %	-
Tyrokksiini, vapaa P –T4-V	< 5 tai > 30 pmol/l	7	100 %	0	0 %	-
Tyreotropiini napaseerumista uS-TSH	> 40 mU/l	5	100 %	0	0 %	-
Digoksiini S –Digoks	> 2 nmol/l	7	100 %	0	0 %	-

LIITE 3 Soittorajat

Yhteenveto kliinikkokyselystä, kevät 2016

Soittorajan alittavat tai ylittävät tulokset merkitsevät potilaan tilan kannalta merkitsevän poikkeavaa tulosta. Soittorajan alittavat tai ylittävät tulokset tulee ilmoittaa hoitoyksikköön. Soittorajan arvo voi olla sama kuin klinisen hälytysrajan arvo, mutta käytännössä arvot ovat useasti eri suuruisia. Soittorajan arvot ovat usein klinisiä rajoja matalampia tai korkeampia ts. suurempia poikkeamia ns. normaaleista arvoista.

Tutkimus	Soittorajat v. 2016	Kuinka pian päivystysaikana analysoitu poikkeava tulos olisi soitettava? Vastauksia 5-7 kpl / tutkimus			
		Päivystysaikana, vastausten lkm	Päivystysaikana %	Seuraavana arkiaamuna, vastausten lkm	Seuraavana arkiaamuna %
Hematokriitti B –Hkr	< 0,18	2	28,57 %	5	71,43 %
Hemoglobiini B –Hb	< 70 g/l	5	71,43 %	2	28,57 %
Leukosyytit B –Leuk	< 0,5 ja > 100 x 10 ⁹ /l	3	42,86 %	4	57,14 %
Neutrofiilit B –Neut	< 0.2 x 10 ⁹ /l	5	71,43 %	2	28,57 %
Trombosyytit B –Trom	< 20 x 10 ⁹ /l	4	57,14 %	3	42,86 %
Leukosyytit, erittelylaskenta B –Diffi	blasteja > 0 %	6	85,71 %	1	14,29 %
Tromboplastiiniaika P –INR	> 6	5	71,43 %	2	28,57 %
Tromboplastiiniaika, akt.,part P –APTT	> 180 sek	3	42,86 %	4	57,14 %
Suora antiglobuliinikoe E-Coomb-O	posit	1	14,29 %	6	85,71 %
Veriryhmävasta-aineet P –VRAB-O	posit	1	14,29 %	6	85,71 %
Veriryhmä ja sopivuuskoe E-ABORh	epäselvyydet	4	57,14 %	3	42,86 %

Veriryhmä ja sopivuuskoe B-XKoe	epäselvyydet	5	71,43 %	2	28,57 %
Glukoosi P –Gluk	< 2,5 tai > 30 mmol/l	5	71,43 %	2	28,57 %
Kalsium fP –Ca	<1,5 tai >3,1 mmol/l	3	42,86 %	4	57,14 %
Kalsium, ionisoitunut S –Ca-ion	< 0,8 tai > 1,6 mmol/l	3	42,86 %	4	57,14 %
Natrium P –Na	< 120 tai > 160 mmol/l	6	85,71 %	1	14,29 %
Kalium P –K	< 2,8 tai > 6,5 mmol/l	6	85,71 %	1	14,29 %
Kreatiniini P –Krea	>500 µmol/l	5	71,43 %	2	28,57 %
Kreatiinikinaasi P–CK	>10 000 U/l	6	85,71 %	1	14,29 %
Veren pH vastasyntyneillä aB/vB/cB-pH	< 7,1	3	60 %	2	40 %
Trijodityroniini, vapaa P –T3-V	> 10 pmol/l	2	28,57 %	5	71,43 %
Tyrokksiini, vapaa P –T4-V	< 5 tai > 30 pmol/l	2	28,57 %	5	71,43 %
Tyreotropiini napaseerumista uS-TSH	> 40 mU/l	2	40 %	3	60 %
Kortisoli (aamuarvo) S –Korsol	< 150 nmol/l (aikuiset, lapsilla matalampi tulostaso)	2	28,57 %	5	71,43 %
Digoksiini S –Digoks	> 3 nmol/l	4	57,14 %	3	42,86 %
Likvorin bakteerivärijäys Li-Bakt-Vr	posit	5	71,43 %	2	28,57 %
Malariaplasmoidien osoitus B –Plas-O	posit	5	71,43 %	2	28,57 %

LIITE 4 Effican / LifeCaren potilasnäytteiden otannat

Tutkimus	Ajanjakso	Lkm (N)	Keskiarvo (ka)	Mediaani (med)	Tuloserot % (med)	Labquality laaduntarkkailukierrosten ¹ sallittu tavoiteväli (± x %), sallittu analyyttikohtainen vaihtelu
AFOS	18.-21.4.2017	813	83.25	67	-	12
	24.-27.4.2017	858	83.82	67	0	
	23.2-2.3.2018	1167	101.41	73	9	
	7.-14.3.2018	1106	94.12	72	7	
ALAT	18.-19.4.2017	918	37.46	25	-	12
	20.-21.4.2017	883	34.16	25	0	
	23.2-2.3.2018	2373	37.10	24	-4	
Bil	18.-28.4.2017	892	34.99	9	-	12
	23.2-2.3.2018	595	38.46	9	0	
CRP ²	18.-19.4.2017	1134	28.73	5	-	12
	20.-21.4.2017	994	30.64	6	20	
	23.2-2.3.2018	3716	35.48	10	100	
	7.-14.3.2018	3906	32.41	8	60	
Gluk	18.-21.4.2017	917	6.11	5.6	-	6
	24.-27.4.2017	975	6.01	5.5	-2	
	23.2-2.3.2018	1096	6.29	5.6	0	
K	18.-19.4.2017	1412	4.02	4	-	4
	20.-21.4.2017	1247	4.01	4	0	
	23.2-2.3.2018	4281	3.96	4	0	
Krea	18.-19.4.2017	1631	89.66	77	-	8
	20.-21.4.2017	1493	87.74	76	-1	
	23.2-2.3.2018	4894	89.41	76	-1	

Tutkimus, otanta	Ajanjakso	Lkm (N)	Keskiarvo (ka)	Mediaani (med)	Tuloserot % mediaanit (vertaus 1. otantaan)	Labquality laaduntarkkailukierrosten* sallittu tavoiteväli (\pm x %), sallittu analyttikohtainen vaihtelu
Na	18.-19.4.2017	1390	139.77	140	-	2
	20.-21.4.2017	1237	139.65	140	0	
	23.2-2.3.2018	4263	138.72	139	-1	
Kol ³	18.-21.4.2017	859	5.04	5	-	5
	24.-27.4.2017	961	5.07	5	0	
	23.2-2.3.2018	1090	4.82	4.7	-6	
	7.-14.3.2018	1157	4.75	4.7	-6	
Kol-HDL	18.-21.4.2017	815	1.54	1.48	-	10
	24.-27.4.2017	911	1.55	1.48	0	
	7.2.-14.2.2018	1107	1.47	1.5	1	
Kol-LDL	18.-21.4.2017	900	3.02	2.9	-	10
	24.-27.4.2017	992	3.03	2.9	0	
	23.2-2.3.2018	1126	2.80	2.8	-3	
T4V	18.-25.4.2017	949	15.34	15.2	-	12
	23.2-2.3.2018	780	16.49	16.1	6	
Tnt	18.-28.4.2017	828	121.36	18	-	12
	23.2-2.3.2018	665	148.40	19	6	
Trigly	18.-21.4.2017	830	1.52	1.265	-	15
	24.-27.4.2017	925	1.45	1.23	-3	
	23.2-2.3.2018	1043	1.48	1.3	3	
TSH	18.-21.4.2017	955	2.67	1.83	-	12
	24.-27.4.2017	1060	2.68	1.9	4	
	23.2-2.3.2018	1196	2.68	2	9	

¹ Labquality A-seerumi, Labquality DayTrol, Labquality sydänmerkkiaineet, Labquality C-reaktiivinen proteiini (CRP) analysaattoreille. Labqualityn sallima tavoiteväli kuvaa analyttikohtaista sallittua vaihtelua. Vaihtelu sisältää mm. reagenssierien vaihtelun ja laitteiden välisen tasovaihtelun. Osan menetelmistä voidaan katsoa olevan toistettavampia / tarkempia ja toisille sallitaan suurempi vaihteluväli / virhe.

² CRP on otantariippuvainen tutkimus, mihin vaikuttaa esim. influenssakaudet ja erityisesti influenssainfektioiden aiheuttamat bakteeriperäiset jälkitaudit, jolloin CRP kohoaa hoitoon hakeutuvilla potilailla merkittävästi. Erityisesti merkitystä polikliinisella puolella otettujen näytteiden CRP-tuloksiin. Helmi-maaliskuussa 2018 oli todennetusti merkittävän paljon Influenssa A:ta, Influenssa B:tä sekä RS-virusta. Epidemian todettiin lieventyneen huhtikuuta kohden (suullinen tiedonanto infektioylilääkäri Ville Lehtinen, sisätautien poliklinikka, PHHYKY).

³ Kolesterolitutkimuksessa on tehty menetelmän kertoimen korjaus 4/2017. Tulostason laskua on ollut kontrolleilla keskimäärin 6-7 %. Muutoksilla on päästy lähemmäksi kontrollien pakkausselosteiden tavoitearvoja. Tulostasomuutos -6 % on vastaava sekä kontrolleilla että potilasnäytteillä. Otetut satunnaisotannat kontrollituloksista (SERO Autonorm, Human Liquid L-1 ja L-2): Maaliskuu 2017: Kontrollit (ka) 3.65 ja 6.60. Helmikuu 2018: Kontrollit (ka) 3.4 ja 6.12. Myös reagenssierien välillä on todennettu vaihtelua.

LIITE 5 Matalien hälytysrajojen alittavat ja korkeiden hälytysrajojen ylittävät tulokset ja niiden uusinnat

Testi (yksikkö)	Mittausalue	Alkuper. tulos	Uusinnan tulos	Tulosten ero (lukuarvo)	Ero %
AFOS (U/l)	5-1200	377	380,7	-3,7	-1,0
		570	567	3	0,5
		676	677,5	-1,5	-0,2
ALAT (U/l)	5-700	150,3	151,5	-1,2	-0,8
		154	153,9	0,1	0,1
		165,8	166,9	-1,1	-0,7
		195,1	191,7	3,4	1,7
		201,1	203,8	-2,7	-1,3
		238,6	239,9	-1,3	-0,5
		283,8	282,7	1,1	0,4
		285,4	289,7	-4,3	-1,5
		456,5	461,4	-4,9	-1,1
Bil (umol/l)	2,5-550	278,1	275,5	2,6	0,9
Gluk (mmol/l)	0,11-41,6	2,38	2,35	0,03	1,3
		2,91	2,92	-0,01	-0,3
		16,12	16,03	0,09	0,6
		16,5	16,95	-0,45	-2,7
		16,78	17,14	-0,36	-2,1
		16,84	16,62	0,22	1,3
		17,67	18,26	-0,59	-3,3
		17,81	17,81	0	0,0
		19,69	19,63	0,06	0,3
		23,55	23,52	0,03	0,1
K (mmol/l)	1,5-10	2,38	2,39	-0,01	-0,4
		2,43	2,45	-0,02	-0,8
		2,62	2,63	-0,01	-0,4
		2,63	2,62	0,01	0,4
		2,75	2,74	0,01	0,4
		2,76	2,74	0,02	0,7
		2,78	2,76	0,02	0,7
		2,84	2,87	-0,03	-1,1
		2,87	2,82	0,05	1,7
		2,87	2,89	-0,02	-0,7
		2,92	2,93	-0,01	-0,3
		2,97	3	-0,03	-1,0
		2,98	2,97	0,01	0,3
		2,98	3	-0,02	-0,7

		2,99	3,01	-0,02	-0,7
		5,58	5,52	0,06	1,1
		5,93	5,9	0,03	0,5
		6,17	6,2	-0,03	-0,5
Kol (mmol/l)	0,1-20,7	9,2	9,58	-0,38	-4,1
		9,26	9,45	-0,19	-2,1
		9,44	9,75	-0,31	-3,3
		9,68	9,65	0,03	0,3
		10,11	10,12	-0,01	-0,1
Kol-HDL (mmol/l)	0,08-3,12	3,187	3,164	0,023	0,7
		3,236	3,24	-0,004	-0,1
		3,238	3,218	0,02	0,6
		3,29	3,3	-0,01	-0,3
		3,406	3,409	-0,003	-0,1
		3,438	3,422	0,016	0,5
		3,559	3,6	-0,041	-1,2
Kol-LDL (mmol/l)	0,1-14,2	6,1	6,06	0,04	0,7
		6,61	6,59	0,02	0,3
		7,26	7,4	-0,14	-1,9
		7,43	7,52	-0,09	-1,2
Krea (umol/l)	5-2700	254,7	249,5	5,2	2,0
		271,1	273,2	2,1	0,8
		285,1	282,7	2,4	0,8
		285,4	290,3	-4,9	-1,7
		286,6	286,9	-0,3	-0,1
		347,7	345,3	2,4	0,7
		353,7	358,2	-4,5	-1,3
		362,6	354,7	7,9	2,2
		370,7	371,9	-1,2	-0,3
		378,2	374,9	3,3	0,9
		413,6	409,4	4,2	1,0
		414	428,3	-14,3	-3,5
		424	420,3	3,7	0,9
		473,7	474,6	-0,9	-0,2
		477,3	489,3	-12	-2,5
		481	484,6	-3,6	-0,7
		499,8	500,1	-0,3	-0,1
		510	517,3	-7,3	-1,4
		515,8	516,1	-0,3	-0,1
		517,6	519,5	-1,9	-0,4
		551	565	-14	-2,5
		603,1	608,3	5,2	0,9
		667,1	672,2	-5,1	-0,8
		754,6	760,7	-6,1	-0,8

		881,3	885,9	-4,6	-0,5
		886,3	883,2	-3,1	-0,3
Na (mmol/l)	80-180	114,5	114,3	-0,2	-0,2
		114,4	114,5	0,1	0,1
		121,8	121,9	-0,1	-0,1
		123,5	123,8	-0,3	-0,2
		123,8	124	-0,2	-0,2
		125	128,5	-3,5	-2,8
		125,1	125,4	-0,3	-0,2
		125,7	125,8	-0,1	-0,1
		126,5	126,3	0,2	0,2
		126,6	126,8	-0,2	-0,2
		127,8	127,3	0,5	0,4
		127,9	125,7	2,2	1,7
		128	127,7	0,3	0,2
		128	128,1	-0,1	-0,1
		128,1	127,9	0,2	0,2
		128,5	128	0,5	0,4
		128,5	128,9	-0,4	-0,3
		128,8	129,8	-1	-0,8
		129,3	128,3	1	0,8
		129,5	129,8	-0,3	-0,2
		129,8	128,1	1,7	1,3
		150,1	150	0,1	0,1
		154,8	154,5	-0,3	-0,2
T4-V (pmol/l)	0,5-100	2,75	2,79	0,04	1,5
		3,17	3,11	0,06	1,9
		3,9	3,88	0,02	0,5
		4,31	4,2	0,11	2,6
		25,67	25,66	0,01	0,0
		26,13	26,5	-0,37	-1,4
		26,79	27,46	-0,67	-2,5
		28,47	28,04	0,43	1,5
		35,08	36,39	-1,31	-3,7
		41,03	42,8	-1,77	-4,3
		47,12	47,25	0,13	0,3
Trigly (mmol/l)	0,1-10	6,751	6,895	-0,144	-2,1
		8,431	8,647	-0,216	-2,6
		6,756	6,741	0,015	0,2
TSH (mU/l)	0,005-100	33,52	33,41	0,11	0,3
		36,36	37,42	-1,06	-2,9
		63,69	64,35	-0,66	-1,0

LIITE 6 Deltatarkastussääntöjen toteutuminen

1.-2.8.2018 tutkimuskohtaiset otannat

Tarkastelua ei ole suoritettu tutkimuksille (tai tiettyjen tutkimusten joko alittaville tai ylittävälle hälytysrajan tuloksille), mille ei ole voimassa olevaa deltasääntöä. Kirjattu taulukkoon: "Ei tarkastelua" tai "Deltasääntöä ei käytössä".

Tutkimus	Yksikkö	Mittausalue*	Hälytysraja matala Δ	Hälytysraja korkea Δ	Tulosten lkm 1.8-2.8.2018	Hälytysrajan alittavia (% tulosten lkm:stä)	Hyväksytty Deltasäännöillä (% alittavista)	Hälytysrajan ylittäviä (% tulosten lkm:stä)	Hyväksytty Deltasäännöillä (% ylittävistä)
P-AFOS	U/l	5 – 1200	< 5	350 – 1200 Δ 120 pv $\pm 30\%$	384	Ei tarkastelua	Deltasääntöä ei käytössä	9 (2.3)	5 (55.6)
P-ALAT	U/l	5 – 700	< 5	150 – 700 Δ 120 pv $\pm 30\%$	615	Ei tarkastelua	Deltasääntöä ei käytössä	8 (1.3)	2 (25.0)
P-Bil	umol/l	2.5-550	< 2.5	250 – 550 Δ 120 pv $\pm 30\%$	180	Ei tarkastelua	Deltasääntöä ei käytössä	6 (3.3)	5 (83.3)
P-CRP	mg/l	0.3 - 350	<0	-	Ei tarkastelua	Ei tarkastelua	Deltasääntöä ei käytössä	Ei tarkastelua	Deltasääntöä ei käytössä
P -Gluk	mmol/l	0.11 - 41.6	< 3.2 aina Li: < 2.2 aina	16 - 41.6	Ei tarkastelua	Ei tarkastelua	Deltasääntöä ei käytössä	Ei tarkastelua	Deltasääntöä ei käytössä
P-K	mmol/l	1,5 - 10	<1.5 aina, < 3.0 Δ 14 pv $\pm 8\%$	5.5 – 10 Δ 14 pv $\pm 8\%$	1244	11 (0.9)	3 (27.3)	4 (0.3)	1 (25.0)
fP-Kol	mmol/l	0.1 - 20.7	< 0.1	8.8 - 20.7 Δ 120 pv $\pm 30\%$	265	Ei tarkastelua	Deltasääntöä ei käytössä	1 (0.4)	0 (0.0)

fP-Kol-HDL	mmol/l	0.08 - 3.12	< 0.08	-	Ei tarkastelua	Ei tarkastelua	Deltasääntöä ei käytössä	Ei tarkastelua	Deltasääntöä ei käytössä
fP-Kol-LDL	mmol/l	0.1 - 14.2	< 0.1	6.0 - 14.2 $\Delta 120 \text{ pv} \pm 30\%$	282	Ei tarkastelua	Deltasääntöä ei käytössä	0 (0.0)	0 (0.0)
P-Krea	umol/l	5 - 2700	< 5	250 - 2700 $\Delta 14 \text{ pv} \pm 20\%$ ei dial. P0010	1455	Ei tarkastelua	Deltasääntöä ei käytössä	78 (5.4)	71 (91.0)
P-Na	mmol/l	80 - 180	< 80 aina, <129 $\Delta 14 \text{ pv} \pm 8\%$	150 – 180 $\Delta 14 \text{ pv} \pm 8\%$	1275	40 (3.1)	24 (60.0)	16 (1.3)	11 (68.8)
P-T4-V	pmol/l	0.5 - 100	< 0.5 aina < 5 $\Delta 120 \text{ pv} \pm 30\%$	>25 $\Delta 120 \text{ pv} \pm 30\%$ >100 aina	229	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.1)	1 (14.3)
P –TnT	ng/l	3-10000	<3 (uusinta: 1 vrk aikana, jos tulos ollut >50)	-	Ei tarkastelua	Ei tarkastelua	Deltasääntöä ei käytössä	Ei tarkastelua	Deltasääntöä ei käytössä
fP-Trigly	mmol/l	0.1-10	< 0.1	6.5 – 10 $\Delta 120 \text{ pv} \pm 30\%$	257	Ei tarkastelua	Deltasääntöä ei käytössä	5 (1.9)	0 (0.0)
P-TSH	mU/l	0,005-100	< 0.005	30 - 100 $\Delta 120 \text{ pv} \pm 30\%$	384	Ei tarkastelua	Deltasääntöä ei käytössä	1 (0.3)	1 (100.0)